Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Science Policy Notice

SPN2003-01

Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Concern

The following document is a policy/guidance document that reflects the United States Environmental Protection Agency's (U.S. EPA's) recent dietary risk assessment science policy/guidance paper entitled, *Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern* (March 16, 2000; U.S. EPA 1999a).

The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) has adopted the policy and guidance outlined in the U.S. EPA document as part of efforts to harmonize dietary risk assessment procedures for determination of the safety of pesticide residues in domestic and imported treated foods.

This endeavour, to harmonize methodologies, is part of the North American Free Trade Agreement (NAFTA) goals within the Pesticides Technical Working Group Subcommittee.

The U.S. EPA has taken the lead in developing science policies related to the U.S. *Food Quality Protection Act*. Harmonization of these policies between our agencies has been key to our ability to do joint reviews. Such policies play an increasingly important role in the evaluation and assessment of risks posed by pesticides and improve the regulator's ability to make decisions that fully protect public health and sensitive subpopulations. These policies are vetted by the NAFTA Technical Working Group on Pesticides and have been approved for adoption, only after extensive consultation by scientific experts from governmental, academic and all nongovernmental interested parties. The consultation process utilized by the PMRA for science policy notices is outlined in a memo entitled: *Memorandum to Registrants, Applicants and Agents*, (January 25, 2001) and may be obtained from the PMRA web site at: http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/english/pdf/fqpa/fqpa_memo-e.pdf.

The following policy document is intended to provide guidance and information to PMRA personnel and decision-makers, and to the public. As a guidance document, the policy in this document describes the process used by PMRA scientists in dietary risk assessments. Stakeholders remain free to comment on the application of the policy to individual pesticides. The PMRA will carefully take into account all comments that are received.

(publié aussi en français)

July 28, 2003

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-34729-3
Catalogue number: H113-13/2003-1E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2003

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Executive Summary

The PMRA is responsible for regulating the nature and amount of pesticide residues in food under the *Food and Drugs Act* and Regulations (FDAR). Sections 4(a) and 4(d) of the *Food and Drugs Act* (FDA) authorizes PMRA to set a maximum residue level (MRL) within Regulation B.15.002(1) of the Food and Drugs Regulations (FDR) or an exemption from the requirement of a MRL under Regulation B.15.002(2) of the FDR, if the Agency determines that the residues would be "safe". The Agency performs various types of risk assessments to evaluate the safety of pesticides in food, including analyses to determine the nature and the amounts of pesticides that people might be exposed to over a single day. This paper discusses how PMRA generally applies the statutory safety standard to acute dietary risk assessments as to pesticide residues in foods.

The safety standard, described herein, is termed the Threshold Of Concern (TOC) and is defined as the threshold at which dietary exposure from aggregate food residues is considered safe. That is, the potential daily intake (PDI) at the 99.9th percentile compared with the acute reference dose (ARfD) is less than 100%, or stated another way, the TOC is the point at which the aggregate exposure from food residues, at 99.9%, is equal to the acute reference dose. This concept is the basis of this policy/guidance document.

The PMRA intends to use the 99.9th percentile of the distribution of estimated acute dietary food exposures for calculating a TOC when probabilistic assessment techniques are used to model the distribution. The PMRA would compare this percentile of estimated exposure to the ARfD, a value that reflects an amount of a pesticide to which a person may safely be exposed in one day. This document explains the PMRA's policy and details some of the various concerns that have been raised, additional associated public health-related issues, as well as, the PMRA's plans for further evaluation and implementation. This policy has broad applicability to many pesticides.

The PMRA's current approach with respect to assessing and regulating the food uses of pesticides, when using a probabilistic method of estimating acute dietary exposure, is as follows: If the 99.9th percentile of acute exposure from food, as estimated by probabilistic (e.g., Monte Carlo) analysis, is equal to or less than the ARfD for the pesticide, then PMRA would generally consider its threshold of concern in applying that the safety standard of the FDA (sections 4(a) and 4(d)), not to be exceeded with respect to acute risk from food. However, if the analysis indicates that estimated exposure at the 99.9th percentile exceeds the ARfD, the PMRA would generally conduct a sensitivity analysis to determine to what extent the estimated exposures at the high-end percentiles may be affected by unusually high food consumption or residue values.

To the extent that one or a few values from the input data sets seem to "drive" the exposure estimates at the high end of exposure, the PMRA would consider whether these values are representative and should be used as the primary basis for regulatory decision making. In either scenario, the PMRA would consider submissions by interested parties that question the appropriateness of the use of the 99.9th percentile in calculating the TOC for the particular risk assessment in question or question its use generally.

It is important to note here that the above position refers to the 99.9th percentile of exposure and not consumption. The 99.9th percentile of exposure represents the joining of each individual's consumption data set with randomly selected residue values from the residue data set. The consumption values associated with the 99.9th percentile of exposure do not necessarily represent the 99.9th percentile of consumption since it is both the selected consumption value and residue concentration which is responsible for determining exposure.

The PMRA's current policy is used only with daily exposures to a single chemical through the food pathway only. Estimates of exposure through drinking water and residential uses are not sufficiently developed to warrant inclusion in a probabilistic assessment. Establishing the threshold of concern for the food pathway using the 99.9th percentile of exposure is considered to be a "first step" toward regulation of exposures on an aggregate, and then cumulative, basis.

The PMRA recognizes that different types of risk assessments will generally be needed for aggregate and cumulative evaluations and that these assessments might also be associated with different regulatory thresholds. Although the PMRA is moving toward regulating on the basis of probabilistic aggregate and cumulative exposure assessments, a decision has not yet been made regarding how the appropriate threshold of concern should be calculated for these types of assessments. When exposures through drinking water and residential uses are sufficiently refined to be incorporated into probabilistic evaluations, they will be aggregated and assessed, and may use a different population percentile.

Table of Contents

PMRA's present practice and policy for acute dietary risk assessment 1

Introduction 1
- Previous review of PMRA's interim policy 2
- PMRA's current approach to dietary risk assessment 3
  - Chronic versus acute exposure and risk assessment 3
  - The risk equation 4
  - Databases used in probabilistic dietary exposure estimates 5
    - Primer on interpretation of exposure distribution curves 6
    - Food Consumption: USDA Continuing Survey of Food Intakes by Individuals 6
    - Residue data sources: Field trials, monitoring, and market basket surveys 7
  - Dietary Exposure Evaluation Model 8
  - *95th Percentile Dietary Food Exposure Versus Monte Carlo 99.9th Percentile Dietary Food Exposure* 10

Issues related to the methodology and databases used in acute dietary risk assessment 12
- Treatment of high-end consumption values ("Outliers") in the USDA CSFII Survey . 12
- Treatment of high-end residue values ("Outliers") in crop field trial or monitoring data 14
- Representativeness 15
- Size of the input databases 17
- Potential variability/uncertainty in recipe translations 20
- Impact of Agency default assumptions on the choice of a percentile exposure estimate for the threshold of concern 21

Issues related to public health policy 22

List of abbreviations 31

References 33

PMRA's present practice and policy for acute dietary risk assessment

Introduction

Under the *Food and Drugs Act* and Regulations (FDAR), the PMRA may authorize a maximum residue limit (MRL) or exemption from the requirement of a MRL, to allow a pesticide residue in food, only if the Agency determines that such residues would be "safe" (FDA, sections 4(a) and 4(d)). The term "safe" is defined as a reasonable certainty that no harm will result from dietary exposure to the pesticide chemical residue.

To determine whether food is safe to eat, the PMRA must assess the potential risks from pesticide residues in food. The size of the potential risks depends on the toxicity of the pesticide (how much harm, if any, is caused by specific amounts of the pesticide) and the magnitude of the exposure to the pesticide. Exposure to a pesticide in the food supply depends, in turn, on two factors: the amount of the pesticide present in food and how much food a person eats. It is impossible to know precisely how much food every individual in the country consumes, either over a lifetime or even on a single day. Similarly, it is impossible to know how much residue each specific item of food contains. Thus, the Agency must use available, reliable and representative data to develop estimates of such exposure.

In evaluating the potential risks from pesticides in the diet, the PMRA assesses both chronic (long-term) exposure and acute (short-term) exposure. For chronic exposure, the PMRA estimates the average amount of pesticide residue a person might consume over extended periods, potentially ranging from several months to a lifetime. For acute exposure, the PMRA is instead interested in the amount that might be ingested on a single day. To evaluate acute dietary exposure, the PMRA now uses a probabilistic exposure modelling technique, an example of which is "Monte Carlo analysis".

For the purpose of discussion, this paper will use the term "Monte Carlo" keeping in mind that other probabilistic techniques may be used as well. This probabilistic assessment technique estimates the different levels of exposure people experience as the result of differences in the types and amount of foods they eat, as well as variations in the level of pesticide residue that may be present, among other factors.

Over the last several years, the PMRA has been working to expand its capability of evaluating acute dietary exposure and risk using probabilistic techniques of assessment. The PMRA has established the current policy based on an earlier policy regarding the use of risk assessment techniques. Probabilistic analysis techniques, given adequate supporting data and credible assumptions, can be viable statistical tools for analyzing variability and uncertainty in risk assessments.

The Agency has set a number of conditions to be considered in judging the acceptability of a probabilistic analysis for review and evaluation; these conditions relate to transparency, reproducibility and the use of sound scientific methods. Agency policy supports Monte Carlo analysis as a probabilistic technique that has been accepted so far but would be open to considering other probabilistic techniques. When probabilistic exposure assessments for acute dietary risk are possible, the PMRA would refer to the 99.9th percentile of estimated exposure in making its risk-management decisions. In general, the PMRA would compare this level of exposure to a safety benchmark, i.e., the ARfD, in determining whether a particular regulatory action would be consistent with the statutory safety standards.

Previous review of PMRA's interim policy

The PMRA has followed and participated in the evolution of dietary risk assessment (DRA) with that developed by the U.S. EPA. The NAFTA Technical Working Group for Pesticides has worked towards harmonized DRA procedures/methodologies since 1997. The following discussion reflects the evolution of U.S. EPA and PMRA policy concerning the use of the 99.9th percentile in DRA. In March 1998, the U.S. EPA brought its interim policy to a panel of scientific experts called the Scientific Advisory Panel (SAP). The SAP generally agreed with the proposed probabilistic approach. They considered, among other things, the use of a 99.9th population percentile of exposure and expressed divergent views on whether using the 99.9th percentile is an (adequately) conservative approach. They noted that, in their view, if the 99.9th percentile is utilized, a percentage of the population could still be exposed daily to estimated levels that exceed the threshold of concern. They further noted that, even though the percentage was small (0.1%), the number of people represented by that percentage was very large because the exposed group is potentially the entire population of the country. The following additional remarks were made by the Panel.

- To judge whether any given percentile criterion is conservative for acute effects or not, it would be necessary to consider the margin of safety which is already incorporated into the toxicological portion of the risk evaluation.

- To identify the level of risk, variability not only in exposure levels but also in human thresholds for the toxic effects under consideration would be needed. That is, a probabilistic "toxicity" component of a risk assessment should be incorporated into the analysis as well.

- By recognizing and separately modelling subpopulations, it may be possible to choose a lower, less statistically tenuous percentile in calculating a threshold of concern for one or more of these subpopulations. This lower percentile may also be warranted, they indicate, if the risk assessment contains a number of "conservative" assumptions that might result in overestimates of risk even at the 99.9th percentile.

Following the SAP review and after considering public comment, the U.S. EPA revised portions of its interim policy document on probabilistic exposure assessment. This revised document incorporated many of the changes recommended by the SAP in its March 1998 meeting discussed above. Subsequently, the U.S. EPA published a revised document as a draft science policy paper entitled *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs* (U.S. EPA 1998a).

As its title indicates, the science policy paper contained guidance on conducting dietary exposure assessments; it also stated that the U.S. EPA would separately present an explanation of its policy decision to refer to the 99.9th percentile of estimated acute dietary exposure in making its risk management decisions. The current document addresses this latter issue.

The United States Department of Agriculture (USDA) has commented that the use of databases that contain too few data points to project high-end percentiles of consumption of a particular food or levels of residues in a specific commodity with statistical confidence raises questions about the estimates of high-end exposure developed using probabilistic assessment techniques.

The USDA's comments have been considered and revised this paper to explain and address its concerns.

PMRA's current approach to dietary risk assessment

Chronic versus acute exposure and risk assessment

The PMRA typically performs a dietary exposure assessment for two different exposure time frames—short term or "acute" exposures and long-term or "chronic" exposures; each assessment is calculated differently. In chronic exposure assessment, the risk assessor is attempting to estimate a person's average dietary exposure over the long-term (e.g., several months to a lifetime). Consequently, the use of both average (or mean) residue value for each food commodity and average (or mean) consumption of food commodities is generally regarded as appropriate. Estimates of exposure through drinking water are subsequently combined with these estimates of exposure through food to calculate combined dietary exposure through food and water.

In acute dietary exposure assessment, however, the risk assessor is trying to estimate the range of exposures that individuals could encounter on a single day and determine the exposure to which "high-end" persons could be subjected (where "high-end" is defined as a plausible estimate of exposure for those individuals at the upper end of the exposure distribution). The PMRA is using Monte Carlo techniques (and its current 99.9th percentile approach) for these acute food exposure assessments only. The PMRA is not using Monte Carlo techniques at this time for chronic exposures due to the limitations of the existing food consumption data. The PMRA, U.S. EPA and USDA, however, are exploring statistical techniques that may allow such analyses in the future. The Monte Carlo Guidance document (U.S. EPA 1997a) and a subsequent U.S. EPA memorandum (U.S. EPA 1997b) provide additional information

regarding the tiering process used in acute assessments, for both probabilistic and nonprobabilistic assessments (see also U.S. EPA 1998a).

The risk equation

Dietary risk can be expressed as a function of toxicity and exposure:

RISK = f (toxicity, exposure)

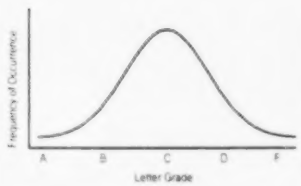
That is, to determine risk, which can be either acute (one-day) or chronic (long-term), one "combines" a value representative of the toxicity for the pesticide with the amount of pesticide to which an individual is exposed. The notation above is not meant to imply that the two quantities represented by "toxicity" and "exposure" are necessarily multiplied together, just that toxicity and exposure are two quantities which together determine risk.[1]

The toxicity part of the risk function is typically expressed as an ARfD (in units of milligrams (mg) per kilogram (kg) body weight (bw) per day). An ARfD is an amount of toxicant (in mg/kg bw/day) to which a person can be safely exposed for one day. In general, an ARfD is set at a level at least 100 times smaller than the no observed adverse effect level (NOAEL, in units of mg/kg bw/day), if the NOAEL used is from a controlled toxicological study in laboratory animals.

The NOAEL is defined as the largest amount of toxicant (in units of mg/kg bw/day) that produces no observed adverse effects in a test animal in a controlled toxicological study. The factor of 100 is a generally applied adjustment, (sometimes called a "safety factor" or, more frequently, an "uncertainty factor") to account for the potential that humans could be more sensitive to the toxic effects of a compound than laboratory test animals (10×) and that some humans could be more sensitive than others (10×). Additional uncertainty and/or safety factors could be applied for potential sensitivity of the young, severity of the endpoint and completeness of the database.

What does the term *Distribution* mean?

Think back to the classic bell curve we learned about at some point in our school days. When grades were being determined, some of us had scores that were either on the low end or high end of the range while most of us had scores in the middle. If the frequency of occurrence were plotted, the resulting distribution of grades would resemble the bell curve:



Essentially what the bell curve tells us is that most things are near the middle; there are far fewer occurrences at the extremes.

The distribution of the pesticides residues does not typically follow this bell-curve shape. Instead, the curve is generally right skewed with a long tail to the right. In the above diagram, it would be as if the vast majority of grades were A's and A-'s with very few C's, D's, and F's.

For an additional explanation of how this exposure distribution curve is interpreted in risk-based decision-making, see the Appendix to this document.

[1] When toxicity is measured in terms of cancer-causing potential (e.g., in terms of a slope factor as a Q*) then toxicity and exposure are multiplied together. When toxicity is expressed in terms of a reference dose, then the reciprocal of the reference dose (which is representative of toxicity) is multiplied by the exposure to obtain the estimated risk.

The dietary food exposure part of the function is derived from two distinct pieces of information: the amount of pesticide residue that is present in and on food (i.e., the residue level) and the types and amounts of food in a person's diet (i.e., food consumption). The residue information comes mainly from the crop field trials submitted by pesticide manufacturers or from monitoring data collected by the Canadian Food Inspection Agency (CFIA), USDA and the United States Food and Drug Administration (U.S. FDA) (see the subsection "Residue Data Sources: Field Trials, Monitoring and Market Basket Surveys"). Consumption information comes primarily from USDA surveys of what people eat (see the subsection, "Food consumption: USDA Continuing Survey of Food Intake by Individuals").

The basic equations for acute dietary food risk assessment are as follows:

$$\textit{Exposure (mg/kg bw/day)} = \textit{Consumption (kg food/kg bw/day)} \times \textit{Residue (mg pesticide/kg food)}$$

$$\textit{ARD (mg/kg bw/day)} = \frac{\textit{NOAEL (mg/kg bw/day)}}{\textit{uncertainty + safety factors}}$$

The value of the % ARfD reflects the relative size of the ARfD and the estimated exposure, termed the potential daily intake (PDI). If the estimated exposure is less than the ARfD, the value will be below 100%. Conversely, if the exposure is estimated to exceed the ARfD, the value will be greater than 100%. Traditionally, if the % ARfD is less than 100%, the estimated exposure is considered "safe".

The safety standard, described herein, is termed the TOC and is defined as the threshold at which dietary exposure from aggregate food residues is considered safe. That is, the PDI at the 99.9th percentile compared with the acute reference dose is less than 100%, or stated another way, the TOC is the point at which the aggregate exposure from food residues, at 99.9%, is equal to the acute reference dose. This concept is the basis of this policy/guidance document.

Databases used in probabilistic dietary exposure estimates

Currently, the PMRA is developing acute, probabilistic dietary exposure assessments using Monte Carlo techniques that require data on (1) the distribution of daily consumption of specific commodities (wheat, corn, apples, etc.) by specific individuals (in g commodity/kg bw/day), and (2) the distribution of concentrations of a specific pesticide in those food commodities (in μg pesticide/g commodity).

The latter information is generally obtained from crop field trials, the USDA's Pesticide Data Program (PDP) data, CFIA and USFDA monitoring data, market basket surveys conducted by the registrants, Health Canada (HC) or U.S. FDA, and other sources while the former is collected by USDA in its Continuing Survey of Food Intake by Individuals (CSFII). These two input data sources, the USDA CSFII and the residue data sources, are discussed below.

Primer on interpretation of exposure distribution curves

Traditionally, the PMRA has selected a regulatory TOC (e.g., an individual cancer risk of no greater than a range of one in a million or a % ARfD of no more than 100%) that could not be exceeded. The risk threshold was derived by calculating a high-end (or bounding) point estimate of exposure using certain high-end exposure assumptions and combining it with the toxicological endpoint to determine whether a hypothetical high-end individual exceeded the regulatory TOC. If so, exposures were deemed to be unacceptable and mitigation actions were generally sought. However, it was not known whether the PMRA's high-end exposure estimate represented the 95th, 99th, 99.9th, or 99.999th percentile individual or if the high-end exposure estimates were well beyond the exposures received by even the maximally exposed individual (i.e., if high-end exposure estimates were above the 100th percentile).

With the advent of Monte Carlo analysis, the PMRA is no longer limited to assessing exposure and risks to the population using methodologies which produce only a single high-end point estimate. Monte Carlo analyses permit the risk assessor to not only produce more accurate estimates of exposure but to produce estimates of exposure across the entire population that incorporate the probabilities of being subjected to these exposures. This distribution of exposures can be represented graphically as a probability density function similar to the classic bell curve. An example of one of these curves is illustrated in the U.S. EPA document *Choosing A Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern* (March 16, 2000; see pp. 38 and 39).

Food Consumption: USDA Continuing Survey of Food Intakes by Individuals

The following information provides detailed background information on the food consumption data used in the PMRA dietary risk assessments (DRAs). The PMRA has determined that these data, collected from surveys conducted in the United States (U.S.), reasonably reflect the food intakes for Canadian populations.

The food survey data used in the PMRA's and U.S. EPA's probabilistic exposure and risk assessments are collected by the USDA and are currently from the 1996–1998 CSFII[2]. The CSFII surveys are conducted as separate 1-year surveys and were designed to measure what Americans eat and drink.

In accordance with federal data reporting guidelines, the USDA identifies and cautions users of its databases about the lack of adequate numbers of data points for certain statistical projections. For example, some of the commodities for which the U.S. EPA sets tolerances are eaten so infrequently that the USDA cautions against using the survey data to estimate high-end percentiles of consumption of such commodities, e.g., the 95th percentile or greater.

---

[2] Data from the recently completed 1998–2000 CSFII have now been released by USDA and are expected to be incorporated into the PMRA's risk assessments beginning in the year, 2002.

The CSFII data were derived from information provided by individuals (e.g., 15 128 individuals in the 1991 survey) who participated in the survey. One- to three-day food and nutrient intake data for individuals of all ages were collected between for each survey year. Individuals who took part in the survey were asked to provide three consecutive days of dietary data. The first day's data were collected in a personal in-home interview using a 1-day dietary recall. The second and third days' data were collected using a self-administered 2-day dietary record. Intake amounts were reported, and energy and nutrient intakes were calculated using the USDA Nutrient Database for Individual Intake Surveys. Subject to the cautions about statistical treatment of data, the data collected for such large numbers of survey participants, who have been scientifically selected so that results could be projected from the sample to the U.S. population, constitute a reliable and representative national sample.

Residue data sources: Field trials, monitoring, and market basket surveys

In addition to the food consumption data provided by the USDA's CSFII, information on the distribution of residue levels in foods is necessary in order to calculate exposure and risk in a probabilistic manner. Data on the distribution of residues on foods for use in PMRA's probabilistic exposure and risk assessments can be obtained from a variety of sources including:

(1) crop field trials;

(2) CFIA and U.S. FDA enforcement monitoring;

(3) USDA PDP monitoring;

(4) specialized market basket surveys (sometimes termed total diet studies, conducted by a pesticide registrant, HC or U.S. FDA); and

(5) studies on the effects of commercial processing, peeling, washing, cooking or other activities that may affect residue levels.

Crop field trials are experimental trials, usually performed by a pesticide company, in which the maximum usage scenario (with respect to application rate, number of applications, preharvest interval (PHI), etc.) is simulated. These PMRA-required experimental trials are conducted according to Agency guidelines, primarily to determine maximum residues that may be present in fruit, vegetable, grain and other food and feed crops at the earliest point where these food commodities could enter commerce. These data are used to establish legally enforceable pesticide MRLs.

In contrast to the pesticide residue data collected during the experimental field trials, CFIA, U.S. FDA and USDA pesticide monitoring data (as well as registrant-sponsored, market basket survey data) represent residue data in crops collected from commercial trading channels (wholesalers, warehouses, distribution centers, retailers, etc.). These data better represent pesticide residues to which consumers are actually exposed, because they measure residues in food in commercial channels that is closer to the consumer than food sampled following experimental field trials conducted under maximum application scenarios.

The PMRA prefers to use data from CFIA, U.S. FDA or USDA PDP monitoring data or market basket surveys, when available, in calculating pesticide exposure estimates. However, these data are not always available or appropriate for use; when this is the case, the PMRA uses pesticide residue data collected from the experimental field trials.

As the field trial data represent residues resulting from a maximum application scenario to which only very few crops are actually subjected, the PMRA may refine these data to take into account other factors such as residue degradation as a result of transport or storage, or variabilities in farming practices such as use of longer than label PHIs and lower than label application rates (see U.S. EPA 1999b). In addition, the PMRA's exposure estimates can be modified or adjusted, as appropriate, to take into account decreasing or increasing concentrations in processed commodities as a result of commercial processing practices or (generally) decreased residues as a result of cooking or in-home preparation such as washing, peeling, coring, etc. (see U.S. EPA 1999c). Finally, information on the percentage of the crop that is treated, if available, is also used to adjust the probability of encountering a treated commodity.

Dietary Exposure Evaluation Model

Until 1998, the PMRA used a deterministic assessment model to conduct its acute DRAs for pesticide residues in foods. Acute assessments assumed that 100% of a given crop with registered uses of a pesticide was treated with that pesticide and that all such treated crop items contained pesticide residues at the MRL.

The resulting acute risk estimates were considered high-end or "bounding" estimates[3]. However, it was not possible to know where the pesticide exposure estimates from the older software fit in the overall distribution of exposures due to the limits of the tools being used. Thus, risk-management decisions were being made not only without a full picture of the distribution of risk among the population but also without full knowledge of where in the distribution of risk the risk estimate lay.

---

[3] A "high-end" estimate is conceptually one that falls between the 90th percentile of the actual exposure distribution but below the exposure to the person in the population who has the highest exposure. It is a plausible estimate of the individual exposure for those persons at the upper end of the exposure distribution. A "bounding estimate", on the other hand, purposely overestimates the exposure or dose in an actual population for the purpose of developing a statement that the risk is "not greater than..." (see U.S. EPA 1992a).

The PMRA is now using the Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM) computer software program for its dietary exposure and risk assessments for pesticide residues in food. Like the previous model, DEEM calculates acute and chronic risk using the inputs of pesticide residues in and on food, food consumption and toxicity.

Also, like the old model, DEEM is able to calculate an estimate of the risk to the general population in addition to two population subgroups, including five subgroups for infants and children:

- General population
- General population, spring
- General population, summer
- General population, autumn
- General population, winter
- All infants
- Nursing infants (<1 year)
- Non-nursing infants (<1 year)
- Children 1–6
- Children 7–12
- Females 13–19, not pregnant or nursing
- Females 20+, not pregnant or nursing
- Females 13+, pregnant/not nursing
- Females 13+ nursing
- Males, 13–19
- Males 20+
- Females 13–50
- Seniors 55+

REGIONS

- Northeast
- Midwest
- Western

Unlike the older exposure model, DEEM can generate probabilistic assessments of acute dietary food exposure. DEEM uses a mathematical technique called Monte Carlo analysis to generate estimates of the distribution of pesticide dietary exposures. That is, it uses all the individual food consumption and pesticide residue level data points included in a data set to determine the combined (or joint) distribution of exposures (and associated risk).

At this time, the PMRA uses the DEEM probabilistic (Monte Carlo) model to develop probabilistic exposure estimates only for acute assessments. The Monte Carlo technique provides a relatively new tool in exposure assessment for more accurately estimating the complete distribution of exposures and provides probabilistic and statistical assessment of dietary risk using more refined information than was used previously. This analysis uses the actual distribution of pesticide residue levels from either the experimental field trials performed by the registrant or monitoring or market basket surveys, whereas in the older model only a single, high-end residue value was used. Also, it can incorporate information on the percentage of the crop that is treated. That is, it includes the actual distribution of possible consumption and residue values and weighs these possible values by their probability of occurrence. Using Monte Carlo techniques, the PMRA does not assume (as was previously done with the older model) that 100% of the crops with registered uses are treated with the pesticide of interest or that all residues are present in crops at maximum legal (MRL) levels. Rather than the crude high-end, single-point estimates provided by the older model, Monte Carlo assessment

provides more accurate information on the range and probability of possible exposure and their associated risk values.

Monte Carlo techniques are, in and of themselves, neither more conservative nor less conservative than the older system they supplement: the "conservatism" is determined, in part, by the risk manager when he or she determines the appropriate percentile of the model's output distribution (e.g., 99.9th percentile) to be used for regulation in conjunction with the nature of inputs selected and assumptions used. Monte Carlo and probabilistic techniques are simply tools that potentially allow the risk assessor and manager to see a more accurate distribution of risks among the general population and subpopulations.

95th Percentile Dietary Food Exposure Versus Monte Carlo 99.9th Percentile Dietary Food Exposure

The Agency has in the past used the estimated 95th percentile of exposure in calculating a TOC with an acute dietary risk analysis. Concerns have been raised about what is seen by some as a significant "raising of the bar" by now choosing to refer to the estimated 99.9th percentile of exposure from a Monte Carlo analysis. While it may appear at first that the Agency is taking a more stringent approach, this is actually not so.

Estimated exposure at the 99.9th percentile calculated by DEEM probabilistic techniques is significantly lower than exposure calculated by DEEM using older, nonprobabilistic assumptions at the 95th percentile for most cases reviewed by the PMRA to date. There are several reasons for this. An acute dietary risk analysis assumes that residues are present at MRLs in all crops that have registered uses and 100% of the crop is treated at maximum label rates and harvested at minimum PHI.

In general, Monte Carlo techniques will provide lower and more realistic estimates of exposure than previous techniques when:

- a lower percentage of the crop is treated (e.g., 10% rather than 100%);
- the bulk of residue values from crop field trials are present at low levels and there are only a few high values; and
- a greater number of crops are registered (e.g., 10 crops instead of 2 crops).

For example, a given food item (e.g., cherries) can have several dozen or more individual residue values generated from experimental field trials for a certain pesticide. In an acute old model analysis, only the highest residue value (or MRL level) would be used, and all registered crops would be assumed to be treated and contain these high residue values. In a Monte Carlo run, the entire set of actual residue data points generated in the crop field trials and the percentage of the crop which was treated would be considered.

The differences between the estimated exposure numbers generated by these two techniques can be substantial, with the Monte Carlo generated estimated exposures (at the 99.9th percentile) frequently many times lower than deterministic estimated exposures (at the 95th percentile).

Table 1 illustrates some of these extensive differences in exposure estimates for a widely used agricultural pesticide which was recently evaluated by the PMRA.

Table 1 Comparison of DEEM 95th percentile exposure and % ARfD estimates from a Tier 1 analysis with Monte Carlo 99.9th percentile exposure and % ARfD estimates from a Tier 3 analysis for one widely used agricultural pesticide (Expressed on a per capita basis using 1989–1991 CSFII data)

Population Subgroup	Exposure (mg/kg bw/day)		% ARfD[a]	
	DEEM 95th percentile estimate (Tier 1)	DEEM Monte Carlo 99.9th percentile estimate (Tier 3)	DEEM 95th percentile estimate (Tier 1)	DEEM Monte Carlo 99.9th percentile estimate (Tier 3)
General population	0.0192	0.0013	770	50
Infants	0.0375	0.0007	1500	38
Children 1-6	0.0402	0.0017	1610	67
Females 20+/np/nn[b]	0.0126	0.0011	510	45
Males 20+	0.0119	0.0014	480	55

[a] The % ARfD represents the portion of the acute "risk cup" which is occupied. The % ARfD is obtained by dividing the estimated exposure at any given percentile (e.g., 95th or 99.9th percentile) by the ARfD. Comparison of the estimated exposure to the resulting ARfD is then done to determine the acceptability of that exposure.

[b] Females 20+, not pregnant, not nursing.

As can be seen, estimated exposures (and corresponding % ARfDs) are significantly lower at the 99.9th percentile DEEM/Monte Carlo analysis than they are at the 95th percentile using a deterministic dietary risk analysis; this is almost invariably the case. In fact, at all comparable percentiles, the exposure estimates derived from DEEM/Monte Carlo are lower than the corresponding older estimates. The advantage of this probabilistic technique is that it can refine the exposure and risk estimates by more fully incorporating all available information and minimizing reliance on values chosen more for their regulatory and administrative convenience than their scientific merit.

DEEM/Monte Carlo analysis tends to provide a lower, more accurate and more reliable estimate of actual exposure in exactly those situations where older analyses are least realistic. The PMRA will continue to use the estimated 95th percentile of exposure in calculating a TOC when actual tolerance levels and 100% crop treated assumptions are used during exposure assessment but recognizes that this approach can significantly overestimate actual exposure levels. In those cases where exposure estimates at the 95th percentile using less refined assumptions are greater than the regulatory TOC, the PMRA's policy is to use Monte Carlo techniques to assess estimated exposure at the 99.9th percentile, using more refined data.

In practice, risk assessments done at the estimated 99.9th percentile using more refined data almost invariably result in lower estimated exposures (and corresponding estimated risk) than assessments performed at the estimated 95th percentile of exposure using less refined data.

Issues related to the methodology and databases used in acute dietary risk assessment

Concerns have been raised among the academic, public health, industry and grower communities with regard to the appropriateness of the estimated 99.9th percentile of exposure as the default decision point for regulation when using probabilistic techniques for acute dietary risk assessment. Specifically, these concerns include: the presence of "outliers"[4] in the pesticide residue and food consumption data; the representativeness of the data sets used in Agency risk assessments; the limited size of the input databases; the reliance on "uncertain" consumption values that fall at the extreme tails of the distribution when generating exposure estimates; potential variability/uncertainty in the recipes used to convert the reported food items (on an "as consumed" basis) to agricultural commodities used in the DEEM software; and the degree to which the PMRA's 99.9th percentile estimate incorporates conservative default assumptions.

Because of these areas of concern, issues have also been raised about the interpretation of the output developed by the Monte Carlo technique. Some contend that, if the input data are not reliable and representative, neither are the outputs of any technique using such data. Therefore, they contend that the Agency should not use the 99.9th percentile of estimated exposure as a starting point for regulatory decision making and/or should make adjustments in the data sets which are inputs to the exposure assessment.

Treatment of high-end consumption values ("Outliers") in the USDA CSFII Survey

Concern has been expressed that the USDA's food consumption data have not been properly evaluated to identify potential errors in the data sets or to assess the potential impacts of outliers on the estimated 99.9th percentile of exposure. As a result, some contend that errors are propagated throughout the PMRA's Monte Carlo analysis resulting in distributions that inappropriately and artificially inflate estimates of risks at the upper ends of the distribution. Consequently, some believe that tests for outliers should be conducted, and outliers should be removed from the data set, so that the high end of estimated risk is not defined by the outliers. They state that the PMRA's failure to do this means that the results may not be reliable or scientifically based.

---

[4] In a data set, an outlier is a number that greatly differs (or is substantially removed) from the bulk of a data set. That is, it is a value that is much larger or much smaller than most of the other numbers in the set. It does not necessarily represent an invalid data point but may simply represent an unusual or rare, but still very real, occurrence.

The Agency shares this basic concern and does not want to use data that are not reliable measures of food consumption. By the same token, the PMRA does not want to ignore data which measure real, but perhaps relatively infrequent, consumption events. Anytime a survey as extensive as the USDA's CSFII is conducted, high consumers of a particular food item will be found and reported. It is also true that some portion of the food consumption reports in the initial database may be erroneous. Thus, outliers may be present in the raw survey data. Given that very high food energy intakes do occur in the American population (even though they are not common), considerable judgment is required to determine whether a high-end value should be declared in error and discarded or should be retained.

To ensure that the 1996–1998 CSFII database was free of erroneous or unreliable data points, the USDA extensively validated and cross-checked any questionable survey results prior to their insertion into the 1996–1998 CSFII database.

All reported high intake values retained in the 1996–1998 CSFII database have been checked by USDA and resolution or adjudication of values outside specified ranges have been accomplished. Thus, the USDA 1996–1998 CSFII database has been properly evaluated and contains accurate and reliable consumption values that the PMRA will use in assessment of human dietary exposure to pesticide residues. The PMRA has similar confidence in the 1996–1998 CSFII survey data.

The PMRA does, however, recognize that unusually high intakes can potentially "drive" calculated exposure and risk estimates and believes that it may be inappropriate to base risk management decisions on unusual consumption values, particularly if these consumption values dominate high-end exposure estimates. Therefore, the PMRA has decided that risk characterizations will include a "sensitivity analysis" which will take advantage of a recent upgrade to the DEEM software program which is now capable of generating a "Critical Exposure Contribution" (CEC) analysis when run in the acute Monte Carlo mode. The CEC provides insights into the sources contributing to the exposure estimated for the most highly exposed people in the exposure distribution. This listing contains a detailed exposure analysis for individuals having a total exposure greater than a user-specified "CEC exposure value" (at present, typically around the 99.9^{th} percentile of exposure) in the user distribution profile. The display includes key demographic information (gender, age, body weight), the food(s) consumed, amount consumed, the residue value, the total daily exposure estimate, and the exposure estimate by food. Thus, the CEC provides the PMRA with comprehensive information on foods (and food forms) that account for the largest portion of the person's estimated exposure. If the PMRA finds that the high-end exposures are principally driven by suspect high-end consumption values, the PMRA's risk mitigation decisions can appropriately consider and weigh these factors.

Treatment of high-end residue values ("Outliers") in crop field trial or monitoring data

As with the food consumption data, some have stated that the residue data included in Monte Carlo assessments have not been properly evaluated to identify potential errors in the data sets or to assess the potential impacts of these outliers on the estimate of the 99.9th percentile risk. The PMRA acknowledges that it is not uncommon, when field trial residues comprise the data sets used in a probabilistic assessment, that these data include one or more residue values which are significantly higher than the other measured concentrations[5]. Just as with food consumption data, it is important to assure that these data are as accurate as possible. Retaining an erroneous high-end value may result in overestimating exposure, but discarding accurate high-end values may lead to an underestimate of exposure.

Even though the PMRA may previously have reviewed and relied on a data set, each pesticide residue point in the residue data sets included as input to any Monte Carlo analysis is carefully reviewed and verified by PMRA staff scientists because of the recognized potential impacts outliers could have on the high-end exposure estimates. The PMRA's longstanding approach to outliers has been articulated in the recent U.S. EPA draft document *Guidance for Submission of Probabilistic Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs* (U.S. EPA 1998a). The decision to discard an outlier is based on a scientific or quality assurance (QA) basis and is only made with extreme caution, particularly for environmental data sets which can often contain legitimate extreme values. The PMRA believes that statistical tests can be used to identify possible outlier data points that require further investigation, but that it is inappropriate to eliminate outliers from analysis on this basis alone unless further review of the suspect data points reveals a significant mistake in protocol, which renders a generated residue value irrelevant to label conditions (e.g., wrong tank mix concentration, mistaken application rate, too early a PHI, too many applications, etc.) or there is some other basis to conclude that the data point is not appropriate for use. This is particularly true in cases where the data points in question have been used by the Agency in establishing a tolerance or other regulatory limit.

Occasionally, high-end values may be found among the data from the CFIA, USDA or U.S. FDA monitoring programs. The Agency relies on the extensive quality assurance/quality control (QA/QC) procedures followed by the CFIA, USDA's PDP program and the U.S. FDA program to determine whi h data points should be retained. Therefore, the PMRA normally does not discard any of these values without other evidence of their invalidity.

---

[5] Frequently, high-end field trial values are the same data initially provided to the Agency by a pesticide company to support the original decision to allow marketing for its product. In fact, these high end residue values likely were used in establishing MRLs. Occasionally, these outliers have represented a sizable fraction of the submitted data sets.

For example, the monitoring data provided by USDA's PDP are collected under rigorous QA/QC procedures which include method validation (determination of limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) for each pesticide/crop combination), confirmation of residue identity by alternate detection system, use of blanks, spikes, and internal and external standards, as well as verification of the analyst's performance (check samples, audits, etc.). Similarly, the U.S. FDA and CFIA use official analytical methods that include blanks and spikings and require confirmation of residues of regulatory significance by use of an alternate detection system and verification of results by a different analysis. These measures are intended to ensure integrity of monitoring data from the sample collection to data reporting.

As with high-end consumption values from the USDA food consumption survey, the PMRA scientists will, as part of the risk characterization, inform the risk manager if high-end residue values are driving the upper ends of the exposure using DEEM's CEC analysis. If specific pesticide residues on certain crops substantially contribute to the majority of the exposures above the specified percentile, the risk manager can incorporate this information into the risk decision and determine an appropriate Agency response.

Representativeness

The PMRA combines both residue data (from crop field trials, monitoring programs, and market basket surveys) and food consumption data (from USDA CSFII surveys), using the DEEM computer software program to generate estimates of the distribution of daily exposures to pesticide residues in food for the general population and 22 specific subgroups within the general population. The reliability of the estimate of the distribution of exposures depends on the quality of the data used in the model. The data sets used should be sufficiently representative to support reliable estimates.

The relationship between representativeness and the reliability of estimates of the distribution of exposure is easy to understand. Even if all of the values in a database are accurate (see the discussion in the previous two subsections on outliers), the use of a data set in a probabilistic assessment will produce unreliable exposure estimates to the extent that the data sample is unrepresentative of the larger population it purports to represent. For example, if no one from low-income groups were interviewed about their eating habits, the survey results would miss the very real impact that income has on dietary choices.

The food consumption data used by the PMRA are collected by the USDA (and as stated previously, are considered representative of the Canadian general population and all subpopulations) through a survey that is carefully designed to assure that the results would be representative of all populations. The survey design specifically requires that samples be collected from people who differ in ways that could affect the types and amounts of foods they eat.

For example, the survey covers people of different ages, genders, ethnicity, regions of the country, and socioeconomic status. People who are selected for interviews are contacted on different days of the week, scattered throughout the year to capture differences due to the time of year or day of the week. A number of other aspects of the survey are also controlled in order to maximize the prospect that the results are representative not only of the entire general population, but also particular subgroups, including those for which the PMRA generates acute dietary food exposure distributions.

While the USDA food consumption surveys are designed to be generally representative of the U.S. population, it is clear that some factors that can influence dietary choices are not addressed in the survey design. For example, the CSFII surveys do not purport to be representative of people in institutional living arrangements (colleges, nursing homes, etc.) or of different religions or health status. In addition, concern has been expressed about how "representative" the survey results are at the high ends of consumption. This concern, in effect, involves the size of the food consumption databases. The Agency addresses this concern in The following subsection of this paper and presents a summary of the results of further analysis of the methodology in the section, "Issues Related to Public Health Policy".

The various databases on pesticide residues in food raise different set of issues with respect to "representativeness". If market basket or monitoring data are not available, the PMRA will use residue data sets generated by the registrants and submitted to the Agency for MRL-setting purposes. The field trial studies are designed to follow the directions on the product labeling and are required to be performed in different areas of the country where the crop on which the pesticide is being used is grown. Multiple field trial sites are required if the crop is a significant component of the diet (e.g., wheat, corn, tomatoes, etc.) and if it is grown in geographically and climatically distinct regions. Of necessity, these are conducted at maximum label rates and minimum label PHIs in order to establish MRLs (tolerances) on food. Thus, the data set resulting from the required field trials represents the distribution of residues that are likely to be found in a particular raw agricultural commodity following a maximum label application scenario. However, due to the design of these field trial studies, the data are not likely to be representative of the residue values in food, as consumed. As discussed in the section, "Databases Used in Probabilistic Dietary Exposure Estimates", adjustments can be made to these data to better represent the amount of pesticides actually used (incorporating, for example, the range of typical application rates and typical PHIs and percent crop treated). Further adjustments and refinements can also be made to better reflect actual exposures; these can include cooking studies, residue degradation studies, washing/home processing studies, etc.

An even more representative picture of the amounts of pesticides in food to which the general population is exposed can be obtained when the PMRA uses data from market basket surveys or from USDA PDP or U.S. FDA monitoring. These data sources are considered to be more "representative" of actual exposure to consumers than field trials conducted under conditions using maximum rate, minimum PHI, and other use conditions likely to lead to the highest lawful residue. Market basket surveys, for example, are statistically designed and are conducted on a single-serving basis at the point of sale to consumer. These types of studies, thus, best reflect those residues to which consumers are actually exposed. The USDA exercises great care to

assure that the food items sampled in their programs are representative of the large majority of that type of agricultural commodity consumed in the country. These monitoring data are also designed to be statistically representative of commodities that are typically available throughout the year, except that they represent 5-lb (2.3 kg) composite samples (and not single-serving items) collected at distribution points just before release to supermarkets and grocery stores. In addition, commodities are washed, peeled, de-stemmed, or cored, as appropriate, prior to laboratory analysis to represent typical consumer practices. CFIA and USFDA surveillance monitoring data are geared more to MRL/tolerance enforcement and not toward the PMRA's risk-assessment needs. Collection occurs as close to the farm gate as possible, and the program is not designed to generate statistically representative samples for use in risk assessments. Due to sampling and collection methodologies, residues measured under the CFIA and U.S. FDA surveillance monitoring program likely overestimate pesticide residues to which consumers are exposed. Nevertheless, they are considered more representative of residue levels to which consumers are exposed than the experimental field trial data submitted for tolerance-setting purposes.

Size of the input databases

In addition to being accurate and representative, the data sets should also be sufficiently large to permit characterization of the overall exposure of the population of interest. As noted earlier, each person in the USDA's CSFII survey currently being used by the PMRA was asked to contribute information for one to three different days. The CSFII database used in the DEEM software collectively represents food records for thousands of unique person days. Moreover, since each person typically eats many different types of food during a day, there are a great many data points for consumption of specific foods in the database. Table 2 summarizes some of the 1989–1996 survey information for several of the 20 populations that the PMRA evaluates in its dietary exposure assessments.

Table 2 Size of 1989–1991 and 1994–1996 CSFII (with SCS) Database

Size of 1989–1991 CSFII database (all three days)			Size of 1994–1996 CSFII database with supplemental children's survey (both days)	
Population Group	**Number of Respondents**	**Number of Intakes**	**Number of Respondents**	**Number of Intakes**
General population	11 912	35 736	20 607	41 214
Infants <1	202	606	1486	2972
Children 1–5	1067	3201	6487	12 974
Children 6–11	1172	3516	1913	3826
Females 12–49	3459	10 377	3021	6042
Males 20+	3381	10 143	4751	9502

NOTE: The PMRA is currently using the 1996–1998 CSFII data set, but expects to start using the combined 1998–2000 CSFII database and the Supplemental Children's Survey in the second quarter of calender year 2002.

Despite the overall large scope of the USDA CSFII database, some contend that USDA survey population sample sizes are of insufficient size to provide reliable estimates at the high end of exposure and risk and that there is a need for specific criteria for a minimum number of samples before an estimate is derived and used in establishing policy.

The major focus of this discussion has been the small number of data points at the extremes of the consumption distribution for any given commodity. In other words, a very small number of people may have reported having eaten a food containing a particular commodity. Some state, in particular, that for many infrequently consumed commodities or for small population subgroups, an adequate number of individuals is not available to calculate a high-end consumption percentile. They say, therefore, that the percentile exposure represented by high-end consumers of infrequently eaten foods is highly uncertain. They further note that the USDA has identified minimum population sample size criteria for estimating various percentiles of food consumption and recommend that the USDA flag estimates that do not meet these criteria. They believe that the agency should not use data points that would fall at a percentile that would be flagged by the USDA. Rather, they argue that such high-end (and "uncertain") values should be discarded (or otherwise adjusted) prior to using the data set to perform probabilistic exposure analyses.

The PMRA recognizes that there are limits with respect to the USDA food consumption database that would affect the reliability of estimates of high-end consumption of particular commodities. In particular, for many infrequently consumed commodities and for small population subgroups, an adequate number of individuals may not be available to calculate a reliable high-end consumption percentile[6]. However, the ability to define a high-end consumption percentile for each commodity in an exposure assessment is not necessarily critical to ensuring that the exposure assessment can define high-end exposure. As discussed more fully below, the concern about the size of the input database is not directed at whether the data sets are adequate to define high-end percentiles of pesticide residue levels in a particular food or consumption of a specific food form. Rather, the concern is whether the databases are sufficiently large to characterize accurately the distribution of daily pesticide exposures from all foods which an individual eats in any given day. The distinction between estimating high-end percentiles of exposure and high-end percentiles of consumption (or residue) for a particular commodity is an important one. It may be that the part of the exposure distribution that is derived from (or includes) any single (presumably uncertain) upper-end USDA consumption value does not necessarily produce an invalid exposure value. Many of the upper-end exposure estimates might not contain upper-end USDA consumption values, and thus, these uncertain USDA consumption values may not be driving the high-end Agency exposure estimates at all.

Although this concern might need to be heightened when PMRA's probabilistic exposure assessments involve only a single commodity with few residue data points, one or even a few very high food consumption values do not appear likely to be the primary driver(s) of exposure and disproportionately influence the outcome of the DEEM exposure estimates (see the section, "Issue Related to Public Health Policy", for a brief summary of the testing results. The more commodities that are included in the analysis, the more unlikely it is that the upper-end exposure values are driven by upper-end USDA consumption values.

Finally, as discussed above with respect to the accuracy and representativeness of the input databases, the PMRA will perform a sensitivity analysis on all probabilistic assessments of dietary exposure. The CEC module will identify the critical input data points, and the Agency can decide whether to rely on the estimates of high-end exposure in its risk management decisions.

---

[6] The U.S. EPA and USDA, together, recognized this as an issue and initiated a Supplemental Children's Survey (SCS) for the 1994–1996 USDA CSFII. The 1994–1996 CSFII contains data for approximately 5700 children up to 18 years of age and the CSFII-SCS will provide intakes on approximately 5000 additional children through 9 years of age, based on agency sample size needs. The sample design is the same as that used for the 1994–1996 CSFII so that the data from the SCS can be merged with data from the 1994–1996 CSFII. The size of the merged dataset (1994–1996 CSFII and SCS combined) is shown in the right-hand columns of Table 2. In addition, the agency notes that the next food consumption survey will be conducted jointly by USDA and Centre for Disease Control's National Center for Health Statistics and is expected to sample an expanded number of persons.

Potential variability/uncertainty in recipe translations

Another area of expressed concern is potential variability/uncertainty in the recipe translations used to convert foods on an "as eaten" basis (e.g., pizza) to foods on an agricultural commodity basis (e.g., wheat flour, tomato paste/puree, milk, beef, etc.). In other words, the USDA CSFII survey requests individuals to report the foods consumed (as consumed) on any given day, but these foods have to be subsequently expressed on an appropriate agricultural commodity basis so that processing factors, appropriate matching and other considerations can be incorporated into the analysis. This recipe translation information is an intrinsic component of the DEEM software, and concern has been expressed about the potential for these standard recipe translations to inadequately reflect the full range of actual recipes used in practice. For example, if the standard recipe for 100 g of pizza is assumed to contain 15 g of tomato paste instead of only 10 g (which may have been present in the particular piece of pizza eaten), then tomato paste consumption would in this instance be overestimated. The concern is that it is impossible for a single standard recipe to be universally applicable and to account for all "real-world" variations which may exist.

At present, the recipe translation files used by the DEEM software are proprietary and not available for review. The USDA and PMRA have, however, collaboratively developed recipe translations, which are expected to be publically released early in the year 2000 and to be incorporated shortly after that time into the DEEM software. These translations have been peer reviewed by government and private industry food and nutrition experts.

While the PMRA acknowledges that it is impossible for one standard recipe to reflect the variability that exists in ingredients selected and quantities used in the many kitchens and food manufacturing facilities across the U.S., the PMRA does not expect these to be significant sources of error in its exposure estimates. Firstly, in many instances examined to date it is the fresh agricultural commodity, such as raw apples and tomatoes, that are found to be the primary risk drivers, and commodities in these forms are not subject to translation error (they are not translated). Only rarely would canned baked apples (as in apple pie) or tomato paste/puree (as in pizza sauce), for example, be expected to be risk drivers. Secondly, even considering the variability that exists in the multitude of actual recipes which are used, this variability is unlikely to be particularly significant or to introduce substantial error in our exposure estimate. If, for example, the standard recipe for 100 g of pizza dough contains 70 g of flour, it is unlikely that the "true" amount differs from this by more than 20–30% as there are defined limits as to how far a recipe used in practice can deviate from a standard recipe and still produce an identifiable and edible product. Finally, variability in recipes can result in either overestimating or underestimating consumption amounts and exposures and the nonsystematic nature of this error (for each of many translations) is not expected to contribute to large errors, which occur predominantly in any one direction in estimated exposure.

Impact of Agency default assumptions on the choice of a percentile exposure estimate for the threshold of concern

Some contend that the use of conservative default assumptions by the PMRA, in its treatment of pesticide residue data, results in the estimate of the 99.9th percentile exposure being significantly higher than the actual 99.9th percentile exposure. They point specifically to the PMRA's use of maximum rate/minimum PHI field trial data in the exposure assessment, the PMRA's treatment of nondetects (NDs), and its use of 95th percentile data from monitoring studies. The PMRA agrees that these three assumptions would lead to an overestimate of dietary exposure, but the PMRA uses these assumptions only in its early tiered, screening assessments. The PMRA's policy is to rely on a screening estimate of exposure only if the estimate indicates that risk would be acceptable. Because such screening estimates overstate exposure, the PMRA refines its exposure and risk assessments using more realistic data. These refined, higher-tiered estimates do not use the conservative default assumptions likely to overestimate risk. For more information on these tiers, see the U.S. EPA document, *Guidance for the Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs* (U.S. EPA 1998a).

With respect to residue data, the PMRA prefers to use data (when appropriate and available) from market basket surveys, or USDA PDP, CFIA or U.S. FDA surveillance monitoring data in conducting its pesticide exposure assessments rather than from field trials. However, these market basket or monitoring data are not always available or appropriate for use. When exposure data are obtained from field trials, these data can be modified or adjusted to take into account decreasing or increasing concentrations in processed commodities as a result of commercial processing practices or decreased residues as a result of cooking or in-home preparation such as washing, peeling, coring, etc. The PMRA is also able to incorporate information about lower than label-specified application rates and longer than label-specified PHIs, if available (see U.S. EPA 1999c).

Concerning the treatment of NDs, PMRA has issued a document containing guidance for handling these type of data: *Assigning Values to Nondetected/ Nonquantified Pesticide Residues in Food*. The Agency describes its policy to use one half the LOD (in place of the full LOD or the LOQ) for treated commodities in cases where the LOD has been adequately documented. As explained in the science policy paper, empirical data indicate that it is not unreasonable to assume that treated NDs contain residues equal to ½ LOD. The Agency will also be performing sensitivity analyses which can determine whether the assumed residue value assigned to the ND values is driving the risk estimate. In this document, the PMRA has also presented a method for dealing with residue data sets in which many of the observations are below detectable levels.

The PMRA considers that these refinements, in the treatment of NDs, will alleviate many of the perceived overly conservative biases in exposure estimates with regard to the assigning of values to NDs.[7]

---

[7] The "Assigning Values to Nondetected/ Nonquantified Pesticide Residues in Food" policy/guidance document is expected to be available at the same time this percentile document is released.

With respect to concern about use of the 95th percentile residue value from monitoring data, this policy has recently been revised. Prior to the availability of the probabilistic software, a registrant could, for blended commodities such as corn, soybean, wheat, etc., use either average crop field trial concentrations (which reflect the maximum label use scenario) adjusted for percent crop treated or 95th percentile CFIA, U.S. FDA or USDA monitoring data in its acute risk assessment. Either of these would be entered as a point estimate for use in an acute risk assessment. The use of 95th percentile monitoring data had been introduced as an alternative to the use of average field trial concentrations, since the PMRA believed that this would be a more realistic (but still conservative) estimate of actual exposures that would take into account actual use practices. Because probabilistic software is now available, the PMRA need not rely solely on point estimates of residue values in its acute dietary risk assessments, and this policy has been revised accordingly. The PMRA no longer uses a 95th percentile point estimate from monitoring data for blended commodities but, instead, uses the entire range of monitoring data and, therefore, incorporates the entire distribution in its exposure assessment using all of the available monitoring data. Thus, the concern about the PMRA's reliance on upper-end (95th percentile) monitoring data for blended commodities in its risk assessments is no longer justified; the PMRA uses the full set of monitoring data, thereby fully incorporating the most refined concentration data available.

Issues related to public health policy

MRLs are set or retained for a pesticide, only if the Agency determines that there is "a reasonable certainty of no harm" from dietary and other nonoccupational sources of exposure. The PMRA will use available and reliable scientific information to characterize the toxicity and exposures of a food use pesticide in deciding whether a particular pesticide meets the safety standard. Put simply, the PMRA's goal is to regulate pesticides in such a manner that everyone is reasonably certain to experience no harm as a result of dietary and other nonoccupational, as well as, occupational exposures to pesticides.

The PMRA has to make a risk management judgment about what level of pesticide residue in food is consistent with this standard. The reasonable certainty of no harm standard informs PMRA judgment on the overall risk management decision as well as on component parts of the decision. The PMRA has decided to express its risk management judgment for acute dietary risks in quantitative scientific form, as a TOC. By a TOC, the PMRA means that exposures below the threshold generally would not be grounds for pursuing risk mitigation but that exposures above the threshold would, at a minimum, have to be seriously examined to determine whether they exceeded the statutory standard.

A TOC for acute dietary risks, when based on probabilistic exposure estimates, has two elements:

(1) a percentile (or proportion) of the population for use in estimating exposure to a pesticide residue; and

(2) a benchmark for judging a safe level of exposure.

Due to differences in the various inputs to exposure assessments, the PMRA will vary the population percentile of exposure used to estimate exposure so as to ensure that, in attempting to protect the general population and significant subpopulations (i.e., by not underestimating the exposure to such groups), the PMRA does not unreasonably overprotect these groups (i.e., by unreasonably overestimating exposure). For exposure estimates using deterministic high-end assumptions, risk assessors should generally use the 95th percentile of exposure as a reasonable high-end exposure. For probabilistic assessments using more realistic inputs, assessors should generally use in the first instance the 99.9th percentile of exposure. The ARfD will be used as the benchmark of safety. The rest of this section discusses more fully the PMRA's rationale for choosing the 99.9th percentile and the concerns that have been expressed about that choice.

In adopting this policy, the PMRA recognizes that the choice of the population percentile for formulating a TOC involves a balancing of a number of factors. The PMRA considered a variety of factors in formulating the policy and this policy recommends that these factors be considered in decisions regarding the population percentile in individual risk assessment. The first consideration is the size of the exposed population and the proportion that might receive daily doses above the benchmark of safety, the ARfD. A second consideration is the level of confidence the PMRA has in its exposure estimates and the extent to which such estimates may overstate (or understate) potential exposure, because they incorporate conservative assumptions or rely on atypical and unrealistic data. A third consideration is the degree to which individual exposures would be estimated to exceed the ARfD to the extent this can be understood. A final consideration is the degree of public health protection incorporated into the determination of the ARfD.

Because of the need to balance a variety of factors in selection of a population percentile for calculating a threshold of concern, the PMRA is issuing its views regarding population percentiles as nonbinding policy guidance rather than as a binding rule. Complex risk-assessment and risk-management issues such as those involved in this policy seldom can be reduced to meaningful rule-style commands. Rather, the scientist and risk manager need to have flexibility in considering a variety of factors and outcomes. This policy is intended to focus the analysis on factors deemed most critical without barring consideration of other factors that may be found to be relevant. As a policy, this guidance does not—in fact, as a legal matter, cannot—draw bright lines or preclude reconsideration of basic principles. The PMRA would retain the option to depart from the policy. Furthermore, affected parties remain free to challenge the specific application of the policy or the underpinnings of the policy itself.

In initially determining where to establish the threshold of concern, PMRA considered a number of issues and past practices, including the U.S. EPA document: *Guidelines for Exposure Assessment* (U.S. EPA 1992b). These Guidelines established a broad framework for Agency exposure assessments by describing the general concepts of exposure assessment and by providing guidance on the planning and conduct of an exposure assessment, including the characterization of uncertainty. Specifically regarding the use of high percentile values, the U.S. EPA in these exposure assessment guidelines has stated the following:

> Although the USEPA has not specifically set policy on this matter, exposure assessors should observe the following caution when using simulated distributions. The actual percentile cutoff above which a simulation should be considered a *bounding estimate* may be expected to vary depending upon the size of the population. Since bounding estimates are established to develop statements that exposures, doses, and risks are "not greater than...", it is prudent that the percentile cutoff bound expected exposures for the population being evaluated. For example, if there are 100 persons in the population, it may be prudent to consider simulated exposures above the 1 in 500 level *[sic]* or 1 in 1000 level (i.e., above the 99.5th or 99.9th percentile, respectively) to be bounding estimates. Due to uncertainties in simulated distributions, assessors should be cautious about using estimates above the 99.9th percentile for estimates of *high-end* exposures, regardless of the size of the population. The Agency or individual program offices may issue more direct policy for setting the exact cutoff value for use as high-end and bounding estimates in simulations.

Taking this U.S. EPA guidance into account, and giving significant weight to the size of the exposed population, the PMRA uses as a TOC, the 99.9th percentile of estimated daily acute exposure (from food only) using probabilistic exposure estimation techniques. The calculated exposure for residues from all foods and for all subpopulations should be equal to or less than the ARfD. Under this policy, when the 99.9th percentile of estimated exposure is equal to or less than the ARfD, the estimated exposure of the vast majority of people would not exceed safe levels. Only those individuals whose exposure is estimated to be in the very high end of the exposure distribution might theoretically receive amounts of pesticide in their food that even approached the level where concern would exist.

Based on the PMRA's experience reviewing Monte Carlo acute dietary exposure estimates, it appears that those with significantly lower exposures (i.e., at lower percentiles of estimated exposure) would be consuming levels of pesticide in their food potentially several orders of magnitude below the ARfD.

It may be argued that the PMRA's policy is not sufficiently protective, even at the 99.9th percentile of exposure. Because the group eating food containing pesticide residues is very close, if not equal, to the entire population of the country, currently about 30 million people, they argue that if the 99.9th percentile of exposure is equal to the ARfD, very large numbers of people, including many children, could be exposed at levels which exceed the ARfD each day. Thus, one could argue for additional protections to be provided in the risk-assessment or risk-management process.

While the PMRA recognizes that, under this policy, a large number of people—including infants and children—would theoretically be exposed at levels potentially exceeding the ARfD, the Agency believes, for several reasons, that allowing this level of estimated exposure would not raise public health concerns. Firstly, the PMRA believes that actual exposure is unlikely to be greater than that estimated and, in most cases, would actually be somewhat lower than the estimates based on data currently available. As discussed in this and other papers, the PMRA uses a tiered approach and the best available data to develop estimates of exposure to pesticide residues in food. Monte Carlo techniques are used in the PMRA's highest, most refined tiers—the tiers that are designed to provide the most realistic estimates of exposure. Nonetheless, at the present time, because of data limitations, even the most refined estimates of exposure may still include residue values that are higher than people actually consume for one or more commodities. For some pesticide-commodity pairs, for example, the PMRA may not have residue monitoring data, such as the USDA's PDP data. In such cases, therefore, the estimated exposure at the 99.9th percentile (or any other percentile) may overstate potential exposure, and some portion of the most highly exposed 0.1% of the population would, in actuality, be exposed at levels less than the ARfD. Nevertheless, the PMRA does not believe that this significantly overstates exposure, and in any case, the sensitivity analysis of CEC module will identify the extent to which high residue values for specific commodities account for the upper end of exposure. In those instances where data limitations result in an exposure estimate that is highly conservative, it may be necessary to generate better data for the specific commodity of concern.

Thus, just as when the PMRA uses the 95th percentile with nonprobabilistic exposure assessments the PMRA is not suggesting that the PMRA is leaving 5% of the population unprotected, the PMRA is not by choosing the 99.9th percentile for probabilistic exposure assessments concluding that only 99.9% of the population deserves protection. Rather, it is the PMRA's view that, with probabilistic assessments, the use of the 99.9th percentile generally produces a reasonable high-end exposure such that if that exposure does not exceed the safe level, the PMRA can conclude there is a reasonable certainty of no harm to the general population and all significant population groups.

Secondly, exposure at a level above the ARfD would pose public health concerns only to the extent that such exposures might result in harm. Certainly it would be difficult to justify allowing individuals to get doses of a pesticide at such levels, if the PMRA expected all such exposures to result in harm. From information about the general shape of the distribution curve of dietary exposures, the PMRA expects the vast majority of individuals estimated to be exposed to residues over the ARfD would be exposed only to levels slightly greater than the ARfD. The PMRA believes that its risk estimation methods incorporate sufficiently conservative (health protective) approaches, so that the overall approach provides sufficient protection for the small percentage of people (those above the 99.9th percentile) who may be exposed at levels slightly above the ARfD.

The PMRA sets the ARfD well below (usually 100–1000 times lower than) the appropriately chosen NOAEL in the most relevant laboratory animal toxicity study. Due to conservative modeling assumptions, it is possible that no actual person is exposed to levels predicted by the model. This is why the PMRA has included sensitivity analysis, commodity contribution analysis and other techniques to critically examine the results of the analysis prior to making regulatory decisions.

Thirdly, given the size of the exposed population, the occurrence of an "exceedance" would (at the 99.9th percentile level) be very infrequent for the typical individual. For example, at the 99.9th percentile, the time between exceedances, on average, would be once every 2 to 3 years. Depending on an individual's diet, an exceedance may occur more or less frequently. Collectively, this information gives the Agency confidence that its approach to protecting people from risks associated with single-day exposure to pesticides in their diet is adequately protective.

It may be perceived that the PMRA's policy is overly protective, e.g., that the PMRA's exposure methodology significantly overestimates actual exposure to the extent that the underlying databases include outliers or unrepresentative (and unrealistically high) field trial residue data. A closely allied concern is that exposure estimates overstate exposure when the methodology uses unrealistic, conservative assumptions. These concerns are addressed in the "Issues Related to the Methodology and Databases used in Acute Dietary Risk Assessment" section of this paper and, as discussed there, efforts are made to use only reliable, realistic data. Because of the careful QC measures taken by the CFIA, USDA and U.S. FDA in the generation of food consumption and residue monitoring data, the PMRA typically accepts those data sets compiled by the respective agencies as being reliable and realistic.

The PMRA conducts its own review of residue data from field trials and adjusts these data to better reflect actual residues on food. As discussed in the "Impact of Agency Default Assumptions on the Choice of a Percentile Exposure Estimate for the Threshold of Concern" section of this notice, the PMRA believes that it does not use overly conservative assumptions. In sum, the PMRA does not believe that the databases used, and the ways in which they are used to develop probabilistic exposure estimates, will produce significant overestimates of exposure at the 99.9th percentile.

Another concern is that the databases available for use in probabilistic exposure estimates yield estimates at the 99.9th percentile that are unacceptably uncertain, and because of the uncertainty, the PMRA should use a lower percentile (e.g., the 99.5th, 99th, or 95th percentile) of exposure in its expression of the TOC. While the PMRA agrees that the estimates of the 99.9th percentile of exposure have some uncertainty due to the use of high-end consumption and/or residue data, it does not know whether the probabilistic assessments understate or overstate actual exposure at the 99.9th percentile nor does PMRA expect that one high-end residue or consumption value will "drive" high-end exposure estimates. In order to evaluate the possible impact of high-end values, the PMRA will perform sensitivity analyses at the TOC to determine what data account for the largest part of the estimated exposure.

Recognizing that there was considerable concern about both the scientific and regulatory judgments underpinning the policy, the PMRA has performed further analysis of the methodology to provide both the Agency's staff and the public with a better understanding of the most critical elements of the methodology. Many of the scientific concerns resulted from questions about how this relatively new approach to assessing acute dietary exposure would be performed and what aspects of the methodology had the greatest impact on the outcome. In fact, reliance on probabilistic exposure modeling techniques in regulatory decision making has very few precedents. These analyses were conducted to evaluate a variety of statistical attributes of the distributions produced using the Monte Carlo technique. The activities were designed to provide a better understanding of the most critical elements of the methodology, several of which addressed the issue of the high consumption individual and his effect on the tails of the distribution. Briefly, PMRA drew the following conclusions as a result of these analyses.

(1) For even a reasonably large data set as would be expected for a major agrichemical with extensive nationwide use, approximately 1000 iterations of the DEEM software are adequate to produce reasonably stable exposure estimates at the 99.9th percentile (generally varying less than 1–3%).

(2) Given an adequate number of iterations, exposure estimates from the DEEM software are reasonably reproducible (i.e., any randomly selected run is unlikely to be more than 2% from the "true value" where the "true value" represents the DEEM exposure estimate which would result if an infinite number of iterations were performed).

(3) Extreme consumption events are not pervasive in the USDA's CSFII survey and are unlikely to have a significant effect in controlling the exposure estimate at the 99.9th percentile (i.e., acting as primary "risk drivers"). The PMRA will, in any case, use the capabilities of the DEEM software to identify any extreme eating occasions that might occur and fully characterize any exposure estimates that appear to be driven by high or unusual reported consumption.

If the PMRA adopted a policy that relied on a percentile of exposure lower than the estimated 99.9th percentile, it would need to justify its decision in public health terms as being consistent with the statutory standard to prove safety to human health. As indicated above in the discussion of whether the estimated 99.9th percentile of exposure is adequately protective, the choice of any percentile less than 100% assumes that, to the extent that estimates understate or correspond to actual, real world exposure, some portion of the exposed population could receive an amount of pesticide in excess of the ARfD. As lower percentiles are considered, the estimated size of the population potentially exposed to levels greater than the ARfD increases. Furthermore, if a lower percentile of regulatory concern were selected, a greater proportion of the population would be exposed more frequently to a one-day intake of pesticide residue that exceeds the ARfD by a greater margin.

For example, at the estimated 99th percentile of exposure, on average, individuals would experience an exceedance roughly once over several months. Moreover, the size of the exposed population potentially exceeding the ARfD at the 99th or 95th percentiles would be 10 and 50 times larger, respectively, than the number at the 99.9th percentile.

In the PMRA's view, the above analysis raises concerns about routinely using a lower percentile than the 99.9th. If, because of uncertainties associated with using the 99.9th percentile, the PMRA decided to use a lower percentile of exposure as its TOC, it would still have some uncertainty in its assessment of acute dietary risk from pesticide residues in food. At the lower percentiles, the predicted incidence of these exceedances is quite high, and there is a substantial possibility that some significant number of people would be receiving doses that are considerably higher than the ARfD.

However, the PMRA would not have much certainty about either the number of people above the ARfD or, more importantly, how close to the ARfD or NOAEL their exposures might come. Therefore, if the PMRA chose a lower percentile as its TOC, it would also need to consider whether other steps (e.g., use of an additional safety/uncertainty factor) would be needed to assure that the safety standard was satisfied.

Nevertheless, the selection of the estimated 99.9th percentile of exposure for use in calculating the "threshold of regulatory concern" should not be regarded as an immutable "bright line" from which deviation is not possible, regardless of the nature of ancillary data and information. The PMRA retains some discretion to choose a different percentile for regulatory concern if the conditions or situation warrant.

A risk assessment should fully characterize the nature of the analysis for consideration by the risk manager and his or her selection of an appropriate regulatory threshold. A number of criteria should be considered including, for example, the exposure estimate's perceived degree of conservatism considering in particular the identity of the risk "drivers", the reliability and characteristics of the input data, the size of the affected populations, the results of a sensitivity analysis, etc. In this manner, the risk manager can evaluate how supportable the 99.9th percentile exposure estimate is and evaluate whether or not it is appropriate to deviate (up or down) from the 99.9th percentile.

Specifically, a full and adequate characterization of the risk estimates might include a review of the following (in approximate order of relative importance):

(1) whether a "high-end" consumption value actually acts as a "driver" in the risk assessment (in many cases, high-end consumption values may not be actual "drivers", i.e., significant contributors, in the risk assessment and, thus, may not be the primary reason behind high estimated exposures at the tails of the distribution);

(2) how extreme the upper tails of the consumption curve are (e.g., Is the 95th percentile consumption value greater than four times the mean consumption? Is the 99th percentile value greater than six times the mean consumption?);

(3) how far the presumed high-end consumption value is from where it would be expected to be given the pattern (or distribution) of reported consumption values in the lower percentiles (e.g., if a distribution can be reasonably established for the reported consumption values in the lower percentiles, e.g., 70th through 95th percentiles, how extreme would the suspected outlier be in an appropriate Q-Q or other statistical plot);

(4) the size of the affected subpopulation and how likely exposure estimates for the subpopulation would be subject to undue effects of outliers (a high-end value would be expected to have more influence on the upper-end exposure estimates in a small subpopulation than it would in a large subpopulation);

(5) from a dietary standpoint, how likely the high-end value is to be a valid reported consumption event (e.g., although they may be equally extreme from a probabilistic standpoint, consumption of three gingko fruits in a day might be considered more reasonable than consumption of 10 apples);

(6) the nature of the inputs both in the overall assessment and (particularly) for the drivers (this would include, for example, whether input residue data included field trials versus PDP data versus market basket survey data; the use of default versus actual processing factors; the extent to which single-serving values are measured versus established by "decompositing",[8] the nature and degree of percent crop treated data, etc.); and

[8] "Decompositing" is a mathematical deconvolution procedure used by the PMRA to produce estimates of pesticide residue levels in single items of produce based on the distribution of residues measured in composite samples, where the residues measured in the composite samples represent average residues in a group of generally 10 or more items.

(7) comparison of exposure and consumption estimates using different years consumption survey data (if different CSFII data sets produce similar estimates of exposure and contain similar extremes of consumption, it is more likely that high-end reported consumption is indeed an actual value or at least not affecting the exposure assessment in any significant way).

In summary, the PMRA believes that the risk assessor should adequately characterize the nature of the assessment (including any biases and uncertainties) and perform a sensitivity analysis, where appropriate, such that the reasonableness of the upper-end percentile estimates (including the 99.9th) can be properly gauged. Any risk assessment performed by the PMRA should characterize the effect of any high-end points (on the consumption) on the regulatory percentiles of possible regulatory interest. Likewise, it is important for the risk manager, in turn, to consider the entire set of data and information available in deciding if the 99.9th percentile is an appropriate demarcation point for use in regulation. In particular, any risk management decisions should consider the effect of any high-end data values (consumption or residue) or other relevant factors and, when appropriate, be flexible with respect to the regulatory threshold selected. Nevertheless, based on the several dozen risk assessments and sensitivity analyses we have performed to date using probabilistic techniques, we do not expect this review to warrant a departure from the 99.9th percentile in the vast majority of cases.

List of abbreviations

ARfD	Acute Reference Dose
CEC	Critical Exposure Contribution
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
CSFII	Continuing Survey of Food Intake by Individuals
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DRA	Dietary Risk Assessment
FDA	*Food and Drugs Act* (Canada)
FDAR	*Food and Drugs Act* and Regulations (Canada)
FDR	Food and Drugs Regulations (Canada)
HC	Health Canada
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantitation
MRL	Maximum Residue Limit
NAFTA	North American Free Trade Agreement
NDs	Nondetects
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PDI	Potential Daily Intake
PDP	Pesticide Data Program
PHI	Preharvest Interval
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
SAP	Scientific Advisory Panel
SCS	Supplemental Children's Survey
TOC	Threshold of Concern
U.S.	United States
USDA	United States Department of Agriculture
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
U.S. FDA	United States Food And Drug Administration

References

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1992a. Memorandum from H. Habicht to Assistant Administrators. Guidance on Risk Characterization for Risk Managers and Risk Assessors. February 26, 1992. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1992b. Federal Register Notice. Final Guidelines for Exposure Assessment. 57 FR 22888. May 29, 1992. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1997a. Guiding Principles for Monte Carlo Analysis. Appendix A: Policy for Use of Probabilistic Analysis in Risk Assessment at the U.S. Environmental Protection Agency. Office of Research and Development. March 1997. EPA/630/R-97/001.36. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1997b. Memorandum from W. Wood to D. Patton. Proposed Policy for Use of Monte Carlo Analysis in Agency Risk Assessments. January 29, 1997. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1998a. Federal Register Notice. Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs. Draft. 63 FR 59780 November 4, 1998. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA).1998b. Federal Register Notice. Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments. Draft. 63 FR 67063-67066. November 4, 1998. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1998c. Federal Register Notice. A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments. Draft. 63 FR 67063-67066. December 4, 1998. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1999a. Federal Register Notice. Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern. Draft. 57 FR 16962. April 7, 1999. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1999b. Federal Register Notice. Guidance of the Conduct of Bridging Studies for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment (dated 7/29/99) and Guidance for the Conduct of Residue Decline Studies for Use in Probabilistic Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment (dated 7/29/99). Draft. 64 FR 42372. August 4, 1999. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1999c. Federal Register Notice. Data for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Dietary Risk Assessment for Organophosphate Pesticides. (dated 3/26/99). Draft. 64 FR 16967. April 7, 1999. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Document de principes

SPN2003-01

Choix d'un centile d'exposition aiguë par voie alimentaire comme seuil de sécurité

Le présent document de principes abonde dans le sens du récent document de politique scientifique de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis (É.-U.) sur l'évaluation des risques alimentaires, intitulé *Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern* (16 mars 2000, EPA des É.-U., 1999a).

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a adopté l'orientation et les politiques énoncées dans le document de l'EPA des É.-U. dans le cadre des efforts d'harmonisation des méthodes d'évaluation du risque alimentaire utilisées pour établir le degré d'innocuité des résidus de pesticides dans les aliments traités, qu'ils soient produits au pays ou importés.

Cette entreprise d'harmonisation des méthodes s'inscrit dans les objectifs de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) et plus précisément du sous-comité du Groupe de travail technique (GTT) sur les pesticides.

L'EPA des É.-U. a pris la tête du mouvement en ce qui a trait à l'élaboration des politiques scientifiques liées à la loi américaine sur la protection de la qualité des aliments (*Food Quality Protection Act*). L'harmonisation de ces politiques entre nos agences a été primordiale pour nous permettre de procéder à des examens conjoints. De telles politiques jouent un rôle de plus en plus important dans l'évaluation et l'estimation des risques liés aux pesticides et elles rehaussent les capacités des organismes de réglementation à prendre des décisions qui protègent pleinement la santé publique et les sous-groupes sensibles de la population. Le GTT de l'ALENA sur les pesticides examine en détails ces politiques et, après avoir longuement consulté les experts scientifiques du milieu gouvernemental et universitaire ainsi que des groupes non-gouvernementaux intéressés, il en recommande l'adoption. Le document *Note aux titulaires et demandeurs d'homologation et aux représentants* (15 janvier 2001) résume le processus de consultation mis en œuvre par l'ARLA en ce qui touche les documents de principes. Ce document est disponible à l'ARLA ou sur le site web de l'ARLA (Santé Canada) à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/fqpa/fqpa_memo-f.pdf.

Le présent document de politique vise à orienter et renseigner les employés et les décisionnaires de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit le processus qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire. Les parties intéressées demeurent libres de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

(also available in English)

Le 28 juillet 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN: 0-662-89554-1
Numéro de catalogue : H113-13/2003-1F

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Résumé

Aux termes de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) et de son Règlement, l'ARLA est responsable de réglementer la nature et la quantité des résidus de pesticides contenus dans les aliments. Si l'ARLA juge qu'un niveau de pesticides résiduels est « sécuritaire », elle est autorisée par les articles 4(a) et 4(d) de la LAD à fixer une limite maximale des résidus (LMR), en conformité avec l'alinéa B.15.002(1) du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD) ou à lever l'exigence de la LMR, selon l'alinéa B.15.002(2) du RAD. L'Agence effectue divers types d'évaluation des risques liés à la présence de pesticides dans les produits alimentaires, y compris des analyses visant à établir la nature et la quantité des pesticides auxquels une personne pourrait être exposée en une seule journée. Le présent document analyse la façon générale dont l'ARLA applique la norme réglementaire de sécurité aux évaluations du risque aigu des résidus de pesticides dans les aliments.

La norme de sécurité dont il est question dans ce document est appelée le SDS (SDS). On le définit comme le seuil auquel on considère sécuritaire l'exposition par voie alimentaire à un ensemble de résidus de pesticides. À ce seuil, la dose journalière probable (DJP) au 99,9^{e} centile, comparée à la dose aiguë de référence, est inférieure à 100 %, ou, en d'autres mots, le SDS est le point auquel l'exposition globale aux résidus de pesticides dans les aliments, à 99,9 %, est égale à la dose aiguë de référence. Ce concept constitue le fondement de ce document de principes.

L'ARLA compte utiliser le 99,9^{e} centile d'exposition aiguë par voie alimentaire pour calculer un SDS, lorsque des techniques probabilistes d'évaluation sont employées pour représenter la distribution. L'ARLA comparerait ce centile d'exposition estimée à la dose aiguë de référence, une valeur qui correspond à la quantité de pesticide à laquelle une personne peut s'exposer en une journée sans danger. Ce document explique la politique de l'ARLA et traite en détails de quelques-uns des divers enjeux soulevés et d'autres questions relatives à la santé publiques, ainsi que des plans de l'Agence en matière d'évaluation subséquente et de mise en œuvre. Cette politique a d'importantes possibilités d'application pour bon nombre de pesticides.

Lorsqu'une méthode probabiliste est employée pour estimer l'exposition aiguë par voie alimentaire, la démarche actuelle de l'ARLA concernant l'évaluation et la réglementation de l'utilisation alimentaire des pesticides est la suivante : si le 99,9^{e} centile de la distribution d'exposition aiguë par voie alimentaire, tel qu'estimé par une analyse probabiliste (comme celle de Monte Carlo), est égal ou inférieur à la dose aiguë de référence pour ce pesticide, alors l'ARLA, suivant la norme de sécurité de la LAD [articles 4(a) et 4(d)], considérera généralement que le SDS n'a pas été outrepassé en ce qui a trait au risque alimentaire aigu. Cependant, si l'analyse indique que l'exposition estimée au 99,9^{e} centile est supérieure à la dose aiguë de référence, l'ARLA effectuerait généralement une analyse de sensibilité pour établir l'incidence d'une consommation inhabituellement élevée d'aliments ou de valeurs élevées de résidus sur les estimations d'exposition dans les centiles supérieurs.

Lorsqu'une seule ou quelques valeurs de la série de données d'entrée semblent « déplacer » les estimations d'exposition dans la partie supérieure de la distribution, l'ARLA évaluerait si ces valeurs sont représentatives ou non et si elle doit fonder ses prises de décision réglementaire sur

ces dernières. Quel que soit le cas, l'ARLA prendrait en considération les soumissions des parties intéressées qui contestent ou remettent en question la pertinence de l'utilisation du 99,9^{e} centile pour calculer le SDS, que ce soit dans le cas d'une évaluation particulière de risque ou de façon générale.

Il est important de souligner que l'on fait ici référence à la position du 99,9^{e} centile de l'exposition et non de la consommation. Le 99,9^{e} centile de l'exposition représente le regroupement des séries de données de consommation de chaque personne et des valeurs de résidus choisies aléatoirement à partir de la série de données de résidus. Les valeurs de consommation associées au 99,9^{e} centile de l'exposition ne représentent pas nécessairement le 99,9^{e} centile de la consommation puisque l'on détermine l'exposition en englobant les valeurs de consommation et les concentrations de résidus choisies.

La politique actuelle de l'ARLA s'applique seulement à des expositions alimentaires quotidiennes à un seul produit chimique. Les estimations d'exposition par le biais de l'eau potable et de l'usage résidentiel des pesticides ne sont pas suffisamment approfondies pour que l'on en tienne compte dans les évaluations probabilistes. Cette détermination du SDS pour le réseau alimentaire à l'aide du 99,9^{e} centile de l'exposition est considérée comme la « première étape » vers une réglementation visant les expositions à un ensemble de pesticides, et éventuellement les expositions sur une base cumulative.

L'ARLA reconnaît qu'elle devra employer différents types d'évaluation du risque pour évaluer l'exposition à un ensemble de pesticides et l'exposition sur une base cumulative et que ces évaluations pourront aussi être associées à différents seuils réglementaires. Bien que l'ARLA se dirige vers une réglementation touchant les expositions à un ensemble de pesticides et les expositions sur une base cumulative, elle n'a pas encore décidé de quelle façon calculer les seuils de sécurité appropriés à ces types d'évaluation. Lorsque les estimations d'exposition aux pesticides par le biais de l'eau potable et de l'usage résidentiel seront suffisamment approfondies pour être incorporées aux évaluations probabilistes, l'ARLA les ajoutera, les évaluera et pourra utiliser un centile de population différent.

Table of Contents

La pratique actuelle de l'ARLA et la politique concernant l'évaluation du risque alimentaire aigu 1

Introduction 1
- Examen précédent de la politique provisoire de l'ARLA 2
- Démarche actuelle de l'ARLA pour l'évaluation du risque alimentaire 3
  - Évaluation du risque et de l'exposition chronique versus aiguë 3
  - L'équation du risque 4
  - Les bases de données utilisées dans les estimations probabilistes d'exposition par voie alimentaire 6
    - Notions d'interprétation des courbes de distribution de l'exposition ... 6
    - Sources des données concernant la consommation de denrées : *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* de l'USDA 7
    - Sources de données sur les résidus : Essais sur des cultures en champ, surveillance et enquêtes sur le panier de provisions 7
  - Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM[MD]) 9
  - Comparaison de l'ancienne méthode employant le 95[e] centile avec la méthode de Monte Carlo employant le 99,9[e] centile de l'exposition par voie alimentaire 11

Questions afférentes à la méthode et aux bases de données utilisées dans les évaluations du risque alimentaire aigu 13
- Traitement des valeurs extrêmes de consommation (« valeurs aberrantes ») dans les enquêtes CSFII de l'USDA 14
- Traitement des valeurs de résidus extrêmes (« données aberrantes ») dans les données de surveillance ou d'essais sur des cultures en champ 15
- Représentativité 16
- Taille des données de base d'entrée 19
- Variabilité et incertitude potentielles des transpositions de recettes 21
- Incidence des hypothèses implicites sur le choix du centile d'estimation d'exposition pour le SDS 22

Questions liées à la politique en matière de santé publique 24

Liste des abréviations 33

Références 35

La pratique actuelle de l'ARLA et la politique concernant l'évaluation du risque alimentaire aigu

Introduction

En vertu de la LAD et de son Règlement, l'ARLA peut autoriser une limite maximale de résidus (LMR) de pesticides dans les aliments ou encore une exemption de l'exigence de LMR, seulement lorsqu'elle détermine « l'innocuité » des résidus en question [LAD, articles 4(a) et 4(d)]. Le terme « innocuité » se définit comme la certitude raisonnable qu'aucun tort ne résultera de l'exposition par voie alimentaire à ce résidu de pesticides.

Pour établir l'innocuité d'un aliment, l'ARLA doit évaluer les risques potentiels que représentent les résidus de pesticides dans l'aliment en question. L'ampleur de ces risques potentiels dépend de la toxicité du pesticide en cause (quel tort, s'il y a lieu, est causé par des quantités précises de pesticide) et de l'importance de l'exposition. L'exposition à un pesticide dans le réseau alimentaire est elle-même fonction de deux facteurs : la quantité de pesticides présents dans les aliments et la quantité d'aliments consommés par une personne. Comme il est impossible de connaître exactement la quantité de nourriture consommée par chaque personne au pays, que ce soit au cours d'une vie ou même d'une seule journée, et qu'il est impossible de connaître la quantité de résidus contenue dans chaque aliment, l'Agence doit, pour élaborer des estimations de l'exposition, utiliser les données fiables et représentatives à sa disposition.

Lors de l'analyse des risques potentiels, l'ARLA évalue l'exposition chronique (à long terme) et l'exposition aiguë (à court terme). Pour l'exposition chronique, l'ARLA estime la quantité moyenne de résidus de pesticides qu'une personne peut consommer sur de longues périodes, allant de plusieurs mois à toute une vie. Pour l'exposition aiguë, elle se penche plutôt sur la quantité pouvant être ingérée en une seule journée. Pour évaluer l'exposition aiguë par voie alimentaire, l'ARLA utilise maintenant une technique de modélisation probabiliste de l'exposition (par exemple, une analyse de Monte Carlo).

Bien que l'on utilise le terme « Monte Carlo » dans ce document, il est également possible d'employer d'autres techniques probabilistes. Cette technique d'évaluation probabiliste estime les différents niveaux d'exposition des gens en fonction, entre autres, de la quantité d'aliments ingérés et des variations de niveaux de résidus de pesticides potentiellement présents.

Au cours des dernières années, l'ARLA a approfondi sa capacité a évaluer le risque et l'exposition aiguë par voie alimentaire à l'aide de techniques probabilistes d'évaluation. L'Agence a établi la présente politique en se fondant sur une politique antérieure relative à l'utilisation de techniques d'évaluation du risque. Les techniques d'analyse probabilistes, lorsqu'on a des données adéquates à l'appui et des hypothèses crédibles, peuvent constituer des outils statistiques utiles à l'analyse de la variabilité et de l'incertitude dans le cadre d'une évaluation du risque.

Lorsqu'il lui faut établir l'acceptabilité dune analyse probabiliste en matière d'examen et d'évaluation, l'Agence prend en compte un nombre établi de conditions ayant trait à la transparence, la reproductibilité et l'utilisation de bonnes méthodes scientifiques. La politique de l'ARLA soutient l'analyse de Monte Carlo car cette technique probabiliste a fait ses preuves; mais elle peut considérer d'autres techniques probabilistes. Dans le cadre des évaluations probabilistes d'exposition visant à établir le risque alimentaire aigu, l'ARLA se rapporterait au 99,9^{e} centile de l'exposition estimée pour prendre ses décisions en matière de gestion du risque. En règle générale, l'ARLA comparerait ce niveau d'exposition à un chiffre repère normalisé, c'est-à-dire la dose aiguë de référence, pour établir si une mesure réglementaire particulière concorde ou non avec les normes de sécurité prévues par la loi.

Examen précédent de la politique provisoire de l'ARLA

L'ARLA a suivi et participé aux travaux de l'Environmental Protection Agency (EPA) des É.-U. pour mettre au point l'évaluation du risque alimentaire (ERA). Le Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides (GTT) travaille à l'harmonisation des procédures et méthodes d'ERA depuis 1997. Cette section du présent document décrit l'évolution de l'ERA et de la politique de l'ARLA concernant l'utilisation du 99,9^{e} centile dans l'ERA. En mars 1998, l'EPA des É.-U. a présenté sa politique provisoire à un groupe d'experts scientifiques appelé le *Scientific Advisory Panel* (SAP). Le SAP a, dans l'ensemble, approuvé la démarche probabiliste proposée. Il s'est entre autres penché sur l'utilisation du 99,9^{e} centile d'exposition de la population, exprimant des opinions divergentes quant au caractère modéré de ce choix. Les membres du SAP ont souligné que, selon eux, si l'on utilise le 99,9^{e} centile, un pourcentage de la population pourrait encore être exposé quotidiennement à des niveaux estimés supérieurs au SDS. Ils ont également mentionné que, même s'il s'agit d'un faible pourcentage (0,1 %), le nombre de personnes représentées par ce pourcentage peut être très grand car le groupe potentiellement exposé dont il s'agit est la population entière du pays. Le SAP a ajouté les remarques suivantes :

- Pour décider si un critère de centile donné est ou n'est pas prudent en ce qui concerne les effets aigus, il faudrait prendre en compte la marge de sécurité qui est déjà incorporée à la portion toxicologique de l'évaluation du risque.

- Pour établir le niveau de risque, il faudrait tenir compte de la variabilité non seulement des niveaux d'exposition mais aussi des seuils humains pour les effets toxiques considérés. C'est dire qu'il faudrait aussi inclure une composante probabiliste de toxicité dans l'évaluation du risque.

- En reconnaissant les sous-populations et en les modélisant de façon distincte, il peut être possible de choisir un centile inférieur (d'une ténuité statistique moindre) pour calculer le SDS d'une ou de plus d'une de ces sous-populations. Ce pourcentage inférieur pourrait aussi s'avérer approprié si l'analyse du risque tient compte d'un nombre d'hypothèses « prudentes » pouvant mener à une surestimation du risque, même au 99,9^{e} centile.

Après l'examen du SAP et la prise en compte des commentaires du public, l'EPA des É.-U. a révisé des sections de son document de politique provisoire sur les évaluations probabilistes d'exposition. Le document révisé contenait bon nombre des changements recommandés par le SAP en mars 1998 (voir points ci-haut). L'EPA des É.-U. a ensuite publié le document révisé de politique scientifique provisoire intitulé *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs* (U.S. EPA, 1998a).

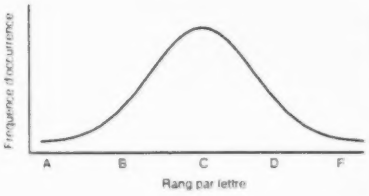
Comme son titre l'indique, il s'agit d'un document d'orientation sur la façon de mener des évaluations d'exposition par voie alimentaire. On y mentionne que l'EPA des É.-U. expliquerait dans un document distinct sa décision politique de fonder ses décisions en matière de gestion du risque sur le 99,9^{e} centile de l'estimation de l'exposition aiguë par voie alimentaire. Le présent document traite de cette question.

L'United States Department of Agriculture (USDA) a noté que le fait d'utiliser une base de données ne contenant pas assez de points de données pour obtenir des centiles supérieurs de consommation d'un aliment particulier ou des niveaux de résidus dans une denrée particulière avec un niveau de confiance statistique, soulève des inquiétudes à propos des estimations de la portion supérieure de la distribution de l'exposition obtenues à l'aide de techniques probabilistes d'évaluation.

L'ARLA a tenu compte des commentaires de l'USDA et a révisé ce document de façon à expliquer et résoudre cette question.

Que veux dire moyenne de *distribution*?

Repensez à la courbe classique en forme de cloche qui nous fut enseignée à un moment donné à l'école. Lorsque les professeurs nous notaient, certains d'entre nous avaient des notes situées à l'extrémité inférieure ou supérieure de la plage de notes possibles tandis que la plupart d'entre nous avaient une note moyenne. Si la féquence d'occurrence était définie par point, la distribution des résultats scolaires ressemblait à la forme d'une cloche.



La courbe en forme de cloche nous indique essentiellement que la fréquence de la plupart des choses se situe près de la moyenne; il y a moins d'occurences aux extrêmes.

La distribution des résidus de pesticides ne suit pas, de façon typique, cette courbe en forme de cloche. Plutôt, la courbe est généralement asymétrique vers la droite et se termine par une longue queue dans cette même direction. En référence au diagramme ci-haut, cela serait comme si la majeure partie des notes étaient des A et des A- et qu'il y avait très peu de C, D et F.

Veuillez consulter l'annexe de ce document pour obtenir des explications additionnelles à savoir comment cette courbe de distribution de l'exposition est interprêtée dans le cadre de la prise de décision fondée sur les risques.

Démarche actuelle de l'ARLA pour l'évaluation du risque alimentaire

Évaluation du risque et de l'exposition chronique versus aiguë

L'ARLA effectue généralement des évaluations d'exposition par voie alimentaire pour deux durées d'exposition différentes : le court terme ou l'exposition aiguë et le long terme ou l'exposition chronique. Chaque évaluation est calculée différemment. Pour l'exposition chronique, l'estimateur tente d'estimer l'exposition moyenne par voie alimentaire d'une personne sur une longue période de temps (p. ex., plusieurs mois de sa vie). Par conséquent, il est généralement approprié d'utiliser la valeur moyenne des résidus pour chaque denrée alimentaire et la moyenne de consommation des denrées alimentaires. On combine ensuite aux estimations d'exposition par voie alimentaire celles de l'exposition

par l'eau potable, pour calculer une exposition combinée qui tient compte des aliments et de l'eau.

Cependant, pour l'exposition aiguë, l'estimateur tente d'estimer l'étendue des expositions possibles des gens dans une seule journée et d'établir l'exposition à laquelle pourraient être sujettes les personnes dans la partie supérieure de la distribution d'exposition. L'ARLA utilise les techniques de Monte Carlo (et sa méthode actuelle du 99,9^{e} centile) uniquement pour évaluer les expositions alimentaires aiguës. Présentement, l'ARLA ne se sert pas des techniques de Monte Carlo pour l'évaluation de l'exposition chronique à cause des limites des données existantes de consommation alimentaire. L'Agence, ainsi que l'EPA des É.-U. et l'USDA, étudient toutefois d'autres techniques statistiques qui éventuellement pourront peut-être permettre de telles analyses. Le document d'orientation de l'EPA des É.-U. sur les techniques de Monte Carlo (U.S. EPA, 1997a) et un mémoire subséquent (U.S. EPA, 1997b) donnent des renseignements supplémentaires sur le processus de classement employé pour les évaluations probabilistes et non probabilistes d'exposition aiguë (voir également U.S.EPA, 1998a).

L'équation du risque

On peut exprimer le risque alimentaire en fonction de la toxicité et de l'exposition :

RISQUE = f (toxicité, exposition)

Cela veut dire que pour établir le risque, qui peut être soit aigu (une journée) soit chronique (long terme), on « combine » une valeur représentative de la toxicité du pesticide à une quantité de pesticide auquel une personne est exposée.

L'équation ci-dessus ne veut pas dire que les deux valeurs de « toxicité » et d'« exposition » sont nécessairement multipliées ensemble mais plutôt que ces valeurs de toxicité et d'exposition déterminent ensemble le risque.[1]

La partie toxicité de la fonction du risque est habituellement exprimée comme une dose aiguë de référence. Une dose aiguë de référence en milligramme/kilogramme de poids corporel/jour (mg/kg p.c./j) est une quantité de substance toxique à laquelle une personne peut être exposée sans danger au cours d'une journée. En général, on établit la dose aiguë de référence à un niveau au moins 100 fois inférieur à la dose sans effet nocif observé (DSENO, exprimée en mg/kg pc/jour), si la DSENO utilisée provient d'une étude toxicologique contrôlée effectuée sur des animaux en laboratoire.

On définit la DSENO comme la plus grande quantité de la substance toxique (en mg/kg pc/jour) qui ne produit pas d'effet nocif chez les animaux de laboratoire dans le cadre d'une étude

---

[1] Lorsqu'on mesure la toxicité en terme de potentiel cancérigène (p. ex., en termes d'un facteur de la pente comme Q*) alors les valeurs de toxicité et d'exposition sont multipliées ensemble. Lorsqu'on exprime la toxicité en terme de dose de référence, alors on multiplie la valeur inverse de la dose de référence (qui est représentative de la toxicité) par la valeur de l'exposition, pour obtenir l'estimation du risque.

toxicologique. Le facteur de 100 est un facteur d'ajustement généralement employé (appelé parfois la « marge de sécurité » ou plus fréquemment le « facteur d'incertitude) pour tenir compte de la possibilité que les humains soient plus sensibles aux effets toxiques d'une substance que les animaux de laboratoire (10×) et que certaines personnes pourraient être plus sensibles que d'autres (10×). On pourrait utiliser d'autres facteurs d'incertitude ou marges de sécurité pour tenir compte de la sensibilité des enfants, de la gravité du résultat et du caractère exhaustif de la base de données.

La partie exposition par voie alimentaire de la fonction est dérivée de deux renseignements distincts : la quantité de résidus de pesticides sur et dans les aliments (c'est-à-dire le niveau de résidus) et les types et quantités d'aliments composant le régime alimentaire d'une personne (c'est-à-dire la consommation alimentaire). Les renseignements concernant les résidus proviennent essentiellement des données d'essais sur des cultures en champ soumises par les fabricants de pesticides ou des données de surveillance recueillies par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA), l'USDA et la Food and Drug Administration des É.-U. (FDA) (voir le point plus bas intitulé « Sources de données sur les résidus : Essais sur des cultures en champ, surveillance et enquêtes sur le panier de provisions »). Les renseignements sur la consommation proviennent principalement des enquêtes de l'USDA sur ce que les gens mangent (voir le point plus bas intitulé « Sources des données concernant la consommation de denrées : Continuing Survey of Food Intake by Individuals de l'USDA »).

Les équations de base pour les évaluations de risque alimentaire aigu sont les suivantes :

$$\textit{Exposition (mg/kg pc/j)} = \textit{Consommation (kg aliment/kg pc/j)} \times \textit{Résidus (mg pesticide/kg aliment)}$$

$$\textit{Dose aiguë de référence (mg/kg pc/j)} = \frac{\textit{DSENO (mg/kg pc/j)}}{\textit{facteur d'incertitude et marge de sécurité}}$$

La valeur du % de la dose aiguë de référence exprime la grandeur relative de la dose aiguë de référence et l'exposition estimée. On l'appelle la dose journalière probable (DJP). Si l'estimation d'exposition est inférieure à la dose aiguë de référence, la valeur sera inférieure à 100 %. Inversement, si l'estimation d'exposition est supérieure à la dose aiguë de référence, la valeur sera supérieure à 100 %. Habituellement, on considère l'exposition comme étant « sécuritaire » si la valeur du % de la dose aiguë de référence est inférieure à 100 %.

La norme de sécurité dont il est question dans ce document est appelée le SDS. On le définit comme le seuil auquel on considère sécuritaire l'exposition par voie alimentaire à un ensemble de résidus de pesticides. À ce seuil, la DJP, au 99,9^{e} centile, comparée à la dose aigüe de référence, est inférieure à 100 %. En d'autres mots, le SDS est le point auquel l'exposition globale aux résidus de pesticides dans les aliments, àau 99,9 %, est égale à la dose aiguë de référence. Ce concept constitue le fondement de ce document de principes.

Les bases de données utilisées dans les estimations probabilistes d'exposition par voie alimentaire

L'ARLA met présentement au point des évaluations probabilistes d'exposition aiguë par voie alimentaire à l'aide des techniques Monte Carlo qui nécessitent des données (1) de distribution de la consommation quotidienne de certaines denrées précises (blé, maïs, pommes, etc.) par certaines personnes (en g de denrée/kg pc/j) et (2) de distribution des concentrations d'un pesticide particulier dans ces denrées (en µg pesticide/g de denrée).

Ces derniers renseignements sont généralement obtenus à l'aide des essais sur des cultures en champ, du Programme de données de pesticide (PDP) de l'USDA, des données de surveillance de l'ACIA et de la FDA, des enquêtes sur le panier de provisions menées par des titulaires et demandeurs d'homologation, par Santé Canada (SC) ou la FDA, et d'autres sources. Les renseignements concernant la distribution de la consommation proviennent des enquêtes permanentes faites par l'USDA sur l'ingestion d'aliments par les personnes : les *Continuing Survey of Food Intake by Individuals* (CSFII). Ces deux sources de données (les CSFII de l'USDA et les sources de données sur les résidus) sont détaillées plus bas.

Notions d'interprétation des courbes de distribution de l'exposition

Auparavant, l'ARLA avait choisi un SDS réglementaire ne pouvant être dépassé (p. ex., un risque particulier de cancer n'excédant pas une étendue d'un par million ou un pourcentage de la dose aiguë de référence n'excédant pas 100 %). Elle dérivait le seuil de risque en calculant un point supérieur d'estimation d'exposition (ou point de délimitation) à l'aide de certaines hypothèses concernant l'exposition supérieure et en le combinant à l'effet de seuil toxicologique pour établir si une personne hypothétique sujette à une exposition supérieure se trouvait au-delà du SDS réglementaire. Dans un tel cas, l'Agence qualifiait les expositions d'inacceptables et cherchait généralement des solutions de rechange. Cependant, elle ne savait pas si son estimation d'exposition supérieure représentait la personne se trouvant au 95^{e}, 99^{e} 99,9^{e} ou au 99,999^{e} centile ou si les expositions supérieures estimées étaient bien au-delà de celles auxquelles était sujette la personne la plus exposée de toutes (c'est-à-dire si les estimations d'exposition étaient au-dessus du 100^{e} centile).

Avec l'avènement de l'analyse de Monte Carlo, l'ARLA n'est plus limitée à évaluer l'exposition et le risque avec des méthodes qui ne produisent qu'une estimation unique d'exposition supérieure. Les analyses de Monte Carlo permettent à l'estimateur non seulement de produire des estimations d'exposition plus précises qu'avant mais de produire des estimations d'exposition sur l'étendue complète de la population qui tiennent compte des probabilités d'être sujet à ces expositions. On peut représenter graphiquement la distribution des expositions comme une fonction de distribution de probabilités semblable à la courbe classique en forme de cloche. On peut consulter un exemple d'une de ces courbes aux pages 38 et 39 du document de l'EPA des É.-U., datée du 16 mars 2000, et intitulé *Choosing A Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern*.

Sources des données concernant la consommation de denrées : *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* de l'USDA

Les renseignements qui suivent fournissent des détails sur les données de consommation des denrées utilisées par l'ARLA dans les ERA. L'ARLA a déterminé que ces données provenant d'enquêtes menées aux É.-U. correspondent de façon raisonnable à la consommation d'aliments des populations canadiennes.

Les données d'enquête sur les aliments utilisées par l'ARLA et l'EPA des E.-U. dans leurs évaluations probabilistes de l'exposition et du risque sont celles recueillies par l'USDA et proviennent des enquêtes CSFII de 1996-1998[2]. Ces enquêtes annuelles distinctes visaient à mesurer ce que les Américains mangent et boivent.

Selon les lignes directrices fédérales sur la communication des données, l'USDA met en garde les utilisateurs de ses bases de données du fait que certaines de ces données s'avèrent insuffisantes pour certaines projections statistiques. Par exemple, certaines des denrées pour lesquelles l'USDA établit des limites de tolérance sont si rarement consommées que l'USDA avise les utilisateurs de ne pas se servir de ces données d'enquêtes pour estimer des centiles supérieurs de la consommation de ces denrées (c'est-à-dire au 95^{e} centile ou plus).

Les données des CSFII sont dérivées de renseignements fournis par les participants aux enquêtes (p. ex., 15 128 personnes en 1991). À chaque année d'enquête, on a recueilli des données de consommation d'aliments pour un à trois jours et pour des personnes de tous les groupes d'âge. Les participants à cette enquête doivent fournir des données sur leur alimentation pendant trois jours consécutifs. On recueille les données de la première journée lors d'une entrevue personnelle faite à la maison, à l'aide d'une enquête nutritionnelle d'un jour. Les participants recueillent les données de la deuxième et de la troisième journée dans un registre de deux jours. Ils y signalent les quantités ingérées et calculent l'apport énergétique et nutritif à l'aide de la base de données nutritionnelle de l'USDA pour les enquêtes de consommation personnelle. Ces données, pouvant faire l'objet de mise en garde touchant leur traitement statistique, sont recueillies à partir d'un grand nombre de participants aux enquêtes, choisis scientifiquement pour être en mesure d'extrapoler les résultats de l'échantillon à la population des É.-U. Ce qui en fait un échantillon national fiable et représentatif.

Sources de données sur les résidus : Essais sur des cultures en champ, surveillance et enquêtes sur le panier de provisions

Outre les données sur la consommation fournies par les enquêtes CSFII de l'USDA, les renseignements sur la distribution des niveaux de résidus dans les denrées servent à calculer l'exposition et le risque de façon probabiliste. L'ARLA obtient les données sur la distribution des résidus dans les aliments nécessaires à ses évaluations probabilistes d'exposition et de risque d'une foule de sources, notamment :

---

[2] L'USDA vient tout juste de publier les données des enquêtes CSFII de 1998-2000. L'ARLA les utilisera dans ses évaluations du risque dès le début de l'année 2002.

1) des essais en champ sur les cultures;

2) de la surveillance réglementaire faite par l'ACIA et la FDA;

3) du PDP de l'USDA;

4) des enquêtes particulières sur le panier de provisions (parfois appelées études sur le régime alimentaire total, menées par un titulaire ou un demandeur d'homologation, par SC ou la FDA);

5) des études sur l'effet de la transformation commerciale des denrées (pelage, lavage, cuisson ou autre activité pouvant affecter les niveaux de résidus).

Les essais sur des cultures en champ sont des essais expérimentaux habituellement faits par un fabricant de pesticides où l'on simule le cas d'utilisation maximale du pesticide (en ce qui a trait au taux d'application, au nombre d'applications, au délia d'attente avant la récolte, etc). Ces essais expérimentaux requis par l'ARLA sont menés conformément aux lignes directrices de l'Agence, principalement pour établir la quantité maximale de résidus pouvant se trouver sur le fruit, le légume, le grain ou tout aliment destiné à la consommation humaine ou animale, au moment le plus précoce où ces denrées pourrait faire leur entrée sur le marché. Ces données servent à établir les limites maximales de résidus (LMR) ayant force exécutoire.

Contrairement aux données de résidus de pesticides obtenues lors d'essais expérimentaux en champ, les données provenant de l'ACIA, de la FDA et du PDP de l'USDA (ainsi que des enquêtes de panier de provisions commanditées par des titulaires d'homologation) représentent les données de résidus dans les cultures recueillies dans les réseaux commerciaux (grossistes, entrepôts, centres de distribution, détaillants, etc.). Ces données donnent une meilleure idée des résidus de pesticides auxquels sont effectivement exposés les consommateurs puisqu'ils correspondent aux résidus dans les denrées disponibles dans les réseaux commerciaux, plus proches du consommateur que les denrées échantillonnées suivant un protocole expérimental selon un scénario d'application maximale.

L'ARLA préfère utiliser les données de l'ACIA, de la FDA et du PDP ou des enquêtes de panier de provisions, lorsqu'elles sont disponibles, pour calculer les estimations d'exposition aux pesticides. Cependant, lorsque ces données ne sont pas disponibles ou appropriées, l'ARLA utilise les données de résidus de pesticides obtenues lors d'essais expérimentaux en champ.

Comme les données des essais sur des cultures en champ représentent les résidus résultant d'un scénario d'application maximale auquel très peu de cultures sont en fait sujettes, l'ARLA peut approfondir ces données pour prendre en compte d'autres facteurs. Ceux-ci peuvent être, par exemple, la dégradation des résidus par suite du transport ou de l'entreposage ou les variations dans les pratiques agricoles qui permettent d'opter pour un plus long délai d'attente après récolte et pour un taux d'application plus faible que ce que prescrit l'étiquette (voir le document de l'EPA, 1999b). De plus, l'ARLA peut modifier ou ajuster ses estimations d'exposition, au besoin, pour tenir compte des concentrations décroissantes ou croissantes de résidus dans les

denrées transformées, selon les pratiques commerciales de transformation ou de diminution des résidus (normalement) avec la cuisson ou la préparation des aliments à la maison (lavage, pelage, dénoyautage, etc) (voir document de l'EPA, 1999c). Enfin, l'ARLA peut aussi tenir compte du pourcentage traité de la culture, s'il est connu, pour ajuster la probabilité de retrouver des résidus dans une denrée traitée.

Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM[MD])

Avant 1998, l'ARLA utilisait un modèle déterministe pour effectuer ses évaluations du risque alimentaire aigu des résidus de pesticides. Ces ERA présumaient que 100 % d'une culture donnée était traitée avec un pesticide homologué et que les plants de la culture traitée contenaient un niveau de résidus de pesticides à la LMR.

On considérait alors les estimations de risque aigu obtenues comme étant des estimations supérieures ou « de délimitation ».[3] Cependant, le logiciel employé à l'époque ne permettait pas d'établir où se situaient les estimations d'exposition au pesticide au sein de la distribution totale des expositions. Par conséquent, on prenait des décisions en matière de gestion du risque non seulement sans avoir un portrait global de la distribution du risque dans la population mais aussi sans vraiment savoir où se situait cette estimation du risque par rapport à la distribution.

L'ARLA utilise maintenant le logiciel *Dietary Exposure Evaluation Model* (DEEM[MD]) pour effectuer ses évaluations de l'exposition et du risque des résidus de pesticides dans les aliments. Comme le logiciel antérieur, DEEM[MD] calcule le risque aigu et chronique à l'aide des données de résidus de pesticides sur et dans les aliments, des données de consommation d'aliments et de toxicité.

En outre, comme l'ancien logiciel, DEEM[MD] peut calculer une estimation du risque pour l'ensemble de la population en plus de deux sous-groupes de cette population incluant cinq sous-groupes pour les nourrissons et les enfants :

- Population générale
- Population générale - printemps
- Population générale - été
- Enfants de 1 à 6 ans
- Enfants de 7 à 12 ans
- Femmes de 13 à 19 ans, qui ne sont pas enceintes et n'allaitent pas
- Femmes de 13 à 50 ans
- Personnes âgées de plus de 55 ans

RÉGIONS

---

[3] Théoriquement, une estimation « supérieure » est une estimation qui se situe dans le 90[e] centile de la distribution actuelle de l'exposition mais sous l'exposition la plus élevée à laquelle est soumise une personne dans la population. Il s'agit d'une estimation plausible de l'exposition individuelle des personnes qui se situent dans la partie supérieure de la distribution de l'exposition. Une estimation « de délimitation », quant à elle, surestime intentionnellement l'exposition ou la dose dans la population en question dans le but de présenter un énoncé mentionnant que le risque « n'est pas supérieur à (...) ». (voir le document de l'EPA des É.-U. intitulé *Guidance on Risk Characterization for Risk Managers and Risk Assessors*, 1992a.)

• Population générale -- automne	• Femmes de plus de 20 ans, qui ne sont pas enceintes et n'allaitent pas	• Région nord-est
• Population générale – hiver	• Femmes de plus de 13 ans, qui ne sont pas enceintes et n'allaitent pas	• Région centrale
• Tous les nourrissons	• Femme de plus de 13 ans qui allaitent	• Région ouest
• Nourrissons allaités (<1 an)	• Garçons de 13 à 19 ans	
• Nourrissons non allaités (<1 an)	• Garçons de plus de 20 ans	

Contrairement à l'ancien modèle, DEEM[MD] peut générer des évaluations probabilistes pour les expositions alimentaires aiguës. DEEM[MD] se sert d'une technique mathématique appelée analyse de Monte Carlo pour produire des estimations de distribution des expositions alimentaires aux pesticides. C'est-à dire qu'il utilise tous les points de données individuels d'une série de données sur la consommation d'aliments et sur les niveaux de résidus de pesticides, pour établir la distribution combinée (ou conjointe) des expositions (et le risque connexe).

Présentement, l'ARLA emploie seulement le modèle probabiliste de DEEM[MD] (Monte Carlo) pour élaborer des estimations probabilistes d'expositions aiguës. La technique de Monte Carlo constitue un outil d'évaluation de l'exposition relativement nouveau pour estimer de façon plus précise la distribution complète des expositions et fournir une évaluation probabiliste et statistique du risque alimentaire grâce à de l'information plus détaillée qu'auparavant. Cette analyse utilise la distribution actuelle des niveaux de résidus de pesticides provenant des essais sur des cultures en champ faits par le titulaire de l'homologation, des inspections de surveillance ou des enquêtes sur le panier de provisions, tandis que l'ancien modèle se servait d'une valeur supérieure unique de résidus. Le modèle actuel permet également d'intégrer des renseignements sur le pourcentage de la culture ayant reçu un traitement. Autrement dit, le modèle inclut la distribution actuelle de la consommation possible et des valeurs de résidus et pondère ces valeurs potentielles avec la probabilité que cela se produise. En employant l'analyse de Monte Carlo, l'ARLA ne suppose pas (comme c'était le cas avec l'ancien modèle) que la totalité des cultures pour lesquelles diverses utilisation sont homologuées, sont traitées avec le pesticide d'intérêt ou que tous les résidus présents dans les cultures sont à la LMR. Au lieu d'estimations obtenues à partir d'un point unique brut supérieur (ancien modèle), l'analyse de Monte Carlo fournit des renseignements plus précis sur l'étendue et la probabilité de l'exposition possible et des valeurs de risques connexes.

En soi, les techniques de Monte Carlo ne sont ni plus ni moins modérées que l'ancien système qu'elles remplacent : le caractère « modéré » est en partie établi par l'estimateur du risque lorsqu'il détermine le centile approprié de la distribution obtenue à l'aide du modèle (p. ex., le 99,9[e] centile) à utiliser dans le cadre de la réglementation, conjointement à la nature des données d'entrées choisies et des hypothèses employées. Les techniques probabilistes et de Monte Carlo

sont simplement des outils qui permettent à l'estimateur du risque et au gestionnaire de visualiser une distribution plus précise des risques au sein de la population générale et des sous-populations.

Comparaison de l'ancienne méthode employant le 95^{e} centile avec la méthode de Monte Carlo employant le 99,9^{e} centile de l'exposition par voie alimentaire

Dans le cadre d'analyses du risque alimentaire aigu, l'ARLA employait auparavant le 95^{e} centile de l'exposition estimée, pour calculer le SDS. L'Agence a maintenant choisit de se servir du 99,9^{e} centile de l'estimation d'exposition obtenue par une analyse de Monte Carlo. Ce choix, que certains voient comme un « redressement important », soulève des questions. S'il peut sembler à prime abord que l'Agence adopte une démarche plus rigoureuse, dans les faits ce n'est pas vraiment le cas.

Pour la plupart des cas examinés à ce jour par l'ARLA, l'estimation de l'exposition au 99,9^{e} centile calculée à l'aide des techniques probabilistes du logiciel DEEM^{MD} s'avère significativement inférieure à l'exposition calculée avec ce même logiciel à l'aide des anciennes hypothèses non probabilistes au 95^{e} centile. Cela s'explique de plusieurs façons. Une analyse du risque alimentaire aigu suppose que les résidus sont présents au niveau de la limite maximale de résidus (LMR) dans toutes les cultures ayant des utilisations homologuées de pesticides et que 100 % des cultures sont traitées aux doses maximales prescrites sur l'étiquette et récoltées au délai d'attente avant la récolte et après l'application d'un pesticide.

En général, les techniques de Monte Carlo vont donner des estimations inférieures et plus réalistes que les techniques utilisées antérieurement lorsque :

- la culture n'est pas traitée totalement (p. ex., 10 % au lieu de 100 %);
- la plupart des valeurs de résidus provenant d'essais en champ sur la culture sont faibles et seules quelques valeurs sont élevées;
- le pesticide est homologué pour un grand nombre de cultures (p. ex., pour dix types de cultures au lieu de deux).

Par exemple, une denrée alimentaire donnée (disons les cerises) peut avoir plusieurs douzaines de valeurs individuelles de résidus (ou davantage) pour un certain pesticide lors d'essais en champ. Avec l'ancien modèle d'analyse, on utilisait seulement la plus élevée de ces valeurs (ou la LMR) et on supposait que toutes les cultures pour lesquelles ce pesticide était homologué étaient traitées et contenaient ces valeurs élevées de résidus. Dans une analyse de Monte Carlo, on utilise la série entière de points de données de résidus provenant des essais en champ et on tient compte du pourcentage traité de la culture.

Les différences de valeurs estimées d'exposition obtenues avec ces deux techniques peuvent être considérables et on observe que les estimations d'exposition générées à l'aide de la technique de Monte Carlo (au 99,9^{e} centile) sont souvent beaucoup plus faibles que les estimations déterministes d'exposition (au 95^{e} centile). Le tableau 1 illustre certaines de ces importantes

différences entre les estimations d'exposition pour un pesticide couramment utilisé en agriculture, récemment évalué par l'ARLA :

Tableau 1 Comparaison des estimations de l'exposition au 95^{e} centile et du % de la dose aiguë de référence d'une analyse de 1er palier avec les estimations d'exposition au 99,9^{e} centile (Monte Carlo) et du % de la dose aiguë de référence d'une analyse de 3^{e} palier - pour un pesticide couramment utilisé en agriculture - à l'aide du logiciel DEEM^{MD} (exposition exprimée par personne - selon les données des enquêtes CSFII de 1989-1991)

Sous-groupe de population	Exposition (mg/kg pc/j)		% de la dose aiguë de référence[a]	
	Estimation DEEM^{MD} au 95^{e} centile (Palier 1)	Estimation DEEM^{MD} Monte Carlo (au 99,9^{e} centile) (Palier 3)	Estimation DEEM^{MD} au 95^{e} centile (Palier 1)	Estimation DEEM^{MD} Monte Carlo (99,9^{e} centile) (Palier 3)
Population générale	0,0192	0,0013	770	50
Nourrissons	0,0375	0,0007	1500	38
Enfants de 1 à 6 ans	0,0402	0,0017	1610	67
Femmes de plus de 20 ans (ne-np)[b]	0,0126	0,0011	510	45
Hommes de plus de 20 ans	0,0119	0,0014	480	55

[a] Le % de la dose aiguë de référence représente la plage occupée par le risque aigu. On obtient la dose aiguë de référence en divisant l'estimation de l'exposition - à un centile donné (p. ex., au 95^{e} ou au 99,9^{e} centile) - par la dose aiguë de référence. On compare l'estimation d'exposition à la dose aiguë de référence qui en résulte pour établir si cette exposition est acceptable.

[b] Femmes de plus de 20 ans, non enceintes et n'allaitant pas.

Comme on peut le constater, les estimations d'expositions (et les valeurs correspondantes du % de la dose aiguë de référence) sont significativement plus faibles au 99,9^{e} centile avec l'analyse de Monte Carlo (DEEM^{MD}) qu'au 95^{e} centile avec une analyse déterministe du risque alimentaire. C'est presque toujours le cas. En fait, à tous les centiles comparables, les estimations d'exposition obtenues par l'analyse de Monte Carlo (DEEM^{MD}) sont plus faibles que les anciennes estimations correspondantes. L'avantage de cette technique probabiliste est qu'elle peut approfondir les estimations de l'exposition et du risque en y incorporant tous les renseignements disponibles et ainsi minimiser la dépendance aux valeurs choisies davantage pour leur côté pratique pour l'administration et la réglementation que pour leur qualité scientifique.

L'analyse DEEM^{MD} de Monte Carlo a tendance à fournir une estimation de l'exposition effective qui est inférieure, plus précise et plus fiable qu'avec l'ancienne méthode, surtout dans les situations où cette méthode semblait peu réaliste. L'ARLA continuera à employer l'estimation d'exposition au 95^{e} centile pour le calcul du SDS dans les cas où elle sert des niveaux effectifs de

tolérance et suppose que la totalité (100 %) de la culture est traitée. Elle reconnaît toutefois que cette démarche peut surestimer de façon significative les niveaux réels d'exposition. Lorsque les estimations d'exposition au 95^{e} centile avec des hypothèses peu approfondies sont supérieures au seuil réglementaire de sécurité, la politique de l'ARLA est d'utiliser des techniques de Monte Carlo, avec des données approfondies, pour évaluer l'estimation d'exposition au 99,9^{e} centile.

En pratique, les évaluations du risque faites au 99,9^{e} centile à l'aide de données approfondies donnent presque toujours des estimations d'exposition (et des estimations correspondantes de risque) plus faibles que les évaluations effectuées au 95^{e} centile avec des données moins précises.

Questions afférentes à la méthode et aux bases de données utilisées dans les évaluations du risque alimentaire aigu

Certains intervenants du milieu universitaire, de la santé publique, de l'industrie et de la communauté des producteurs agricoles ont soulevé des questions au sujet de la pertinence du choix du 99,9^{e} centile de l'estimation d'exposition comme point de départ implicite pour prendre des décisions réglementaires, lorsqu'on se sert de techniques probabilistes pour évaluer le risque alimentaire aigu. Ces questions concernent notamment : la présence de données aberrantes[4] parmi les données de résidus de pesticides ou de consommation de denrées; la représentativité des séries de données utilisées par l'Agence pour l'évaluation du risque; la taille restreinte des base de données d'entrée; la confiance accordée aux valeurs de consommation « incertaines » qui se situent aux extrémités de la distribution lorsqu'on génère des estimations d'exposition; la variabilité ou l'incertitude potentielle des recettes utilisées pour transposer les denrées alimentaires signalées (« telles que consommées ») en produits agricoles inscrits au logiciel DEEM^{MD}; le degré de considération des hypothèses implicites prudentes dans l'estimation de l'ARLA au 99,9^{e} centile.

On a aussi soulevé certaines questions découlant de ces sujets de préoccupations, à propos de l'interpretation des résultats générés par la technique de Monte Carlo. Certains prétendent que si les données d'entrée ne sont pas fiables ou non représentatives, les résultats obtenus, peu importe la technique choisie, ne le seront pas non plus. Par conséquent, ils soutiennent que l'Agence ne devrait pas se servir du 99,9^{e} centile de l'estimation d'exposition comme point de départ pour les prises de décisions réglementaires et devrait procéder à des ajustements dans les séries de données d'entrée utilisées pour l'évaluation de l'exposition.

---

[4] Dans une série de données, une donnée est dite *aberrante* quand sa valeur s'écarte fortement des valeurs des autres données de la série, c.-à -d. si cette valeur est beaucoup plus grande ou plus faible que la majorité des autres valeurs de la série. Cela ne représente pas nécessairement un point de donnée invalide mais peu simplement représenter une donnée rare ou peu fréquente mais tout à fait concrète.

Traitement des valeurs extrêmes de consommation (« valeurs aberrantes ») dans les enquêtes CSFII de l'USDA

On a exprimé des préoccupations à l'égard des données de consommation de l'USDA, à savoir qu'elles n'ont pas été adéquatement examinées pour cerner les erreurs potentielles dans les séries de données ou pour évaluer les incidences possibles des données aberrantes sur l'estimation de l'exposition au 99,9^{e} centile. Certains prétendent donc que les erreurs sont donc propagées dans l'analyse de Monte Carlo de l'ARLA, produisant ainsi des distributions qui gonflent de façon inappropriée et artificielle les estimations des risques dans la partie supérieure de la distribution. Par conséquent, ces intervenants croient que l'ARLA devrait effectuer des tests sur les données aberrantes et retirer ces dernières de la série de données, pour que la partie supérieure de l'estimation du risque ne soit pas définie par ces données aberrantes. Ils affirment que si l'ARLA ne fait pas cela, les résultats obtenus peuvent ne pas être fiables ou fondés scientifiquement.

L'Agence est également préoccupée par cela et ne veut pas utiliser des données qui ne sont pas des mesures fiables de la consommation d'aliments. De la même façon, l'ARLA ne veut pas non plus ignorer les données qui mesurent des cas de consommation peut-être peu fréquents mais bien réels. À chaque fois que l'on mène une enquête de l'ampleur de la CSFII de l'USDA, on va obtenir des données indiquant de fortes consommations d'une denrée particulière. Il est également vrai qu'une certaine portion des rapports de consommation d'aliments de la base initiale de données peut comporter des erreurs. Les données brutes de l'enquête peuvent donc contenir des données aberrantes. Étant donné qu'il peut y avoir dans la population américaine des consommations extrêmes d'aliments (même si cela n'est pas commun), cela prend beaucoup de discernement pour établir si une valeur supérieure est en fait une erreur et qu'on doit la retirer de la série ou bien qu'on doit la garder.

Pour garantir que la base de données de la CSFII de 1996-1998 était libre d'erreurs ou de points de données non fiables, l'USDA a d'abord mené d'importantes vérifications et validations de tout résultat de l'enquête remis en question avant de l'introduire dans la base de données.

L'USDA a vérifié toutes les valeurs très élevées de consommation de la base de données de la CSFII de 1996-1998 et a pris une décision conséquente à l'égard des valeurs se trouvant à l'extérieur d'une plage précise. Donc, la base de données de la CSFII de 1996-1998 de l'USDA a subi une évaluation adéquate et contient des valeurs de consommation précises et fiables que l'Agence va utiliser dans ses évaluations de l'exposition humaine aux résidus de pesticides par voie alimentaire. L'ARLA a aussi confiance dans les données d'enquête de la CSFII de 1996-1998.

L'Agence reconnaît toutefois que des consommations inhabituellement élevées peuvent potentiellement « influencer » les estimations d'exposition et de risque. Elle croit qu'il peut être inapproprié de fonder ses décisions en matière de gestion du risque sur des valeurs de consommation inhabituelles, surtout si ces valeurs contribuent de façon importante aux estimations supérieures d'exposition. Par conséquent, l'ARLA a décidé d'inclure à la caractérisation du risque une « analyse de sensibilité » qui tirera avantage de la récente mise à niveau du logiciel DEEM^{MD}, maintenant en mesure de produire une analyse de la « contribution à

l'exposition critique » (CEC) lorsqu'on se sert du mode d'analyse aigu de Monte Carlo. La CEC fournit un aperçu des sources contribuant à l'estimation de l'exposition pour les personnes les plus exposées de la distribution. La liste contient une analyse détaillée de l'exposition pour les personnes ayant un degré total d'exposition supérieur à une valeur d'exposition « CEC » déterminée par l'utilisateur (présentement, cette valeur se situe habituellement autour du 99,9^{e} centile d'exposition) dans le profil de distribution. L'élément CEC comprend des données démographiques clés (sexe, âge, poids corporel), les aliments consommés, la quantité consommée, les valeurs de résidus, l'estimation de l'exposition totale journalière et l'estimation de l'exposition par les aliments. La CEC fournit donc à l'ARLA des renseignements complets sur les aliments (et les formulations de produits alimentaires) qui composent la plus grande portion de l'exposition estimée pour une personne. Si l'ARLA trouve que les expositions élevées sont principalement influencées par des valeurs suspectes de consommation extrême, l'ARLA peut en tenir compte et les pondérer de façon adéquate dans sa prise de décision en matière de risque.

Traitement des valeurs de résidus extrêmes (« données aberrantes ») dans les données de surveillance ou d'essais sur des cultures en champ

Comme dans le cas des données sur la consommation des aliments, certains intervenants prétendent que les données de résidus utilisées dans les analyses de Monte Carlo n'ont pas fait l'objet d'évaluation adéquates de façon à y détecter les erreurs potentielles ou à évaluer les incidences potentielles des données aberrantes sur l'estimation du risque au 99,9^{e} centile. L'ARLA reconnaît que lorsque les séries de données utilisées pour effectuer l'évaluation probabiliste englobent des valeurs de résidus provenant d'essais sur des cultures en champ, il n'est pas rare que ces données comprennent une ou plusieurs valeurs de résidus significativement supérieures aux autres concentrations mesurées.[5] Tout comme pour les données de consommation, il est important d'assurer que ces données sont les plus précises possibles puisqu'en gardant une valeur supérieure erronée, on risque de surestimer l'exposition, tandis qu'en retirant des valeurs supérieures correctes, on risque de sous-estimer cette exposition.

Même si l'ARLA peut avoir préalablement examiné une série de données et s'y être fiée, le personnel scientifique de l'ARLA examine quand même chaque point de donnée de résidu de pesticides de la série utilisée dans l'analyse de Monte Carlo car l'on connaît l'impact que pourraient avoir des valeurs aberrantes sur les estimations supérieures d'exposition. La démarche de l'ARLA à l'égard des valeurs aberrantes, établie de longue date, est décrite dans le récent document provisoire de l'EPA des É.-U. intitulé *Guidance for Submission of Probabilistic Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs* (U.S. EPA, 1998a). La décision de supprimer une valeur aberrante se fonde sur des bases scientifiques ou d'assurance de la qualité (AQ) et on la prend avec la plus grande précaution, surtout dans le cas de série de données environnementales qui peuvent souvent contenir des valeurs extrêmes tout à fait légitimes.

---

5 Les valeurs supérieures provenant d'essais sur des cultures en champ sont souvent les mêmes données fournies à l'Agence par un fabricant de pesticide pour appuyer la décision initiale de permettre la commercialisation d'un pesticide. En fait, ces valeurs supérieures de résidus ont probablement été utilisées pour établir la limite maximale de résidus (LMR). Parfois, ces valeurs aberrantes représentent une fraction importante des séries de données présentées.

L'ARLA croit que les tests statistiques peuvent être utilisés pour cerner de possibles points de données aberrants sur lesquels on devrait se pencher davantage, mais elle estime qu'il est inapproprié d'éliminer des données de l'analyse uniquement parce qu'elles sont aberrantes - à moins qu'un examen approfondi des points suspects révèle une erreur significative dans le protocole ayant pour effet de produire des valeurs de résidus n'ayant pas rapport aux conditions prescrites sur l'étiquette (p. ex., mauvaise concentration du mélange dans le pulvérisateur, erreur dans le taux d'application, délai d'attente trop court avant la récolte (DAAR), applications trop nombreuses, etc.), ou bien qu'il soit possible de conclure d'une autre façon que l'utilisation de ces points de donnée n'est pas appropriée. Cela est particulièrement vrai dans les cas où les points de données en question sont ceux qu'a utilisés l'ARLA pour établir une limite de tolérance ou autre limite réglementaire.

Il arrive parfois que les données provenant des programmes de surveillance de l'ACIA, de l'USDA ou de la FDA contiennent des valeurs supérieures. L'Agence se fie aux procédures détaillées d'assurance et de contrôle de la qualité suivies par ces programmes pour établir quels points de données doivent être retenus. Par conséquent, dans l'absence de preuve de non-validité, l'ARLA ne supprime normalement aucune de ces valeurs.

Par exemple, les données de surveillance fournies par le PDP de l'USDA sont collectées selon des procédures strictes d'assurance et de contrôle de la qualité qui comprennent la validation de la méthode (détermination de la limite de détection (LD) et de la limite de quantification (LQ) pour chaque combinaison pesticide-culture), la confirmation du type de résidu à l'aide d'un autre système de détection et la vérification des résultats par une analyse différente. Ces mesures visent à garantir l'intégrité des données de surveillance, du moment où l'échantillon est collecté jusqu'au rapport des données.

Tout comme pour les valeurs supérieures de consommation provenant des enquêtes de l'USDA, le personnel scientifique de l'ARLA va, dans le cadre de la caractérisation du risque, procéder à l'analyse CEC du logiciel DEEM[MD] pour établir si les valeurs élevées de résidus influencent les expositions supérieures et en informera le gestionnaire du risque. Si des valeurs précises de résidus de pesticides sur certaines cultures contribuent de façon importante aux expositions se trouvant au-dessus du centile établi, le gestionnaire du risque peut tenir compte de ces renseignements dans sa décision en matière de risque et identifier l'action pertinente à prendre par l'Agence.

Représentativité

L'ARLA combine les données des résidus (provenant d'essais sur des cultures en champ, de programmes de surveillance et d'enquêtes de panier de provisions) et les données de consommation des aliments (provenant des enquêtes CSFII de l'USDA) et, à l'aide du logiciel DEEM[MD], produit des estimations de la distribution des expositions quotidiennes aux résidus de pesticides dans les aliments pour la population générale et 22 sous-groupes précis au sein de la population. La fiabilité de l'estimation de distribution de l'exposition dépend de la qualité des données utilisées dans le modèle. Les séries de données doivent être suffisamment représentatives pour soutenir des estimations fiables.

Le rapport entre la représentativité et la fiabilité des estimations de distribution de l'exposition est facile à comprendre. Même si toutes les valeurs de la base de données sont bonnes (voir les deux points précédents sur les données aberrantes), il est possible que l'utilisation d'une série de données dans une évaluation probabiliste donne des estimations d'exposition non fiables pouvant aller jusqu'à rendre l'échantillon de données non représentatif de la plus grande population qu'il est supposé représenté. Par exemple, si on ne questionnait aucune personne des groupes à faible revenu de la population concernant leurs habitudes alimentaires, les résultats de l'enquête ne montreraient pas l'impact réel du revenu sur les choix alimentaires.

Les données de consommation d'aliments qu'utilise l'ARLA sont recueillies par l'USDA par le biais d'une enquête spécialement conçue pour que les résultats soient représentatifs de toutes les populations (et comme nous l'avons dit précédemment, ces données sont considérées représentatives de la population canadienne en général et de toutes les sous-populations). Ainsi, par exemple, les échantillons de l'enquête doivent provenir de personnes qui diffèrent entre elles de telle sorte que cela peut influencer les types et les quantités de nourriture qu'elles consomment.

L'enquête s'étend aux personnes d'âge, de sexe, de race différents, provenant de différentes régions du pays et de divers milieux socioéconomiques. On contacte les participants à différents moments de la semaine et de l'année afin de cerner les différences liées au temps. On contrôle aussi un certain nombre d'autres aspects pour maximiser la possibilité d'obtenir des résultats qui soient représentatifs non seulement de l'entière population mais aussi de sous-groupes particuliers, y compris ceux pour qui l'ARLA produit des distributions d'exposition aiguë par voie alimentaire.

Bien que les enquêtes de consommation alimentaire de l'USDA sont conçues pour être généralement représentatives de la population américaine, il est clair qu'elle ne tiennent pas compte de certains autres facteurs pouvant influencer les choix alimentaires. Les enquêtes CSFII ne prétendent pas, par exemple, être représentatives des personnes vivant en institution (collèges, maisons de soins, etc.), des diverses religions ou vivant divers états de santé. En outre, certains s'interrogent sur la « représentativité » des résultats de l'enquête en ce qui touche les données élevées de consommation. Cette préoccupation a en fait trait à la taille des bases de données sur la consommation alimentaire et l'ARLA élabore sur ce point à la section suivante et résume les résultats de l'analyse approfondie de la méthode à la section intitulée « Questions liées à la politique en matière de santé publique ».

Les diverses bases de données sur les résidus de pesticides soulèvent différentes questions ayant trait à la représentativité. Si les données sur le panier de provisions ou les données de surveillance ne sont pas disponibles, l'ARLA utilise des séries de données de résidus produites par les titulaires d'homologation et soumises à l'Agence en vue d'établir des LMR. Les essais sur les cultures en champ sont conçus de façon à ce que l'on suive le mode d'emploi de l'étiquette et doivent être menés dans divers endroits du pays où pousse la culture sur laquelle est utilisé le pesticide. L'ARLA requiert des sites d'essais multiples si la culture est une composante principale de notre régime alimentaire (comme le blé, le maïs, les tomates, etc.) et si elle est cultivée dans des régions géographiques et climatiques distinctes. Inéluctablement, ces essais

sont effectués aux taux maximum et aux DAAR minimum prescrits sur l'étiquette afin d'établir les limites maximum légales de résidus sur les aliments (tolérance). Par conséquent, la série de données provenant d'essais obligatoires en champ représente la distribution des résidus qui sont susceptibles d'être retrouvés dans une denrée agricole brute particulière selon un scénario où l'on aurait appliquer la dose maximale. Cependant, compte tenu de la conception des études en champ, il est peu probable que ces données soient représentatives des valeurs de résidus dans les aliments, au moment de la consommation. Tel qu'expliqué à la section intitulée « Les bases de données utilisées dans les estimations probabilistes d'exposition par voie alimentaire », il est possible d'ajuster ces données pour qu'elles représentent mieux la quantité réelle de pesticides utilisée (en incorporant, par exemple, la plage des taux d'application habituels, les DAAR généralement utilisés et le pourcentage traité de la culture). On peut ajuster et approfondir davantage les données afin qu'elles représentent mieux les expositions réelles, notamment en tenant compte des études sur la cuisson des aliments, la dégradation des résidus, le lavage et la transformation des aliments à la maison, etc.

On peut obtenir un portrait encore plus représentatif des quantités de pesticides dans les aliments auxquelles est exposée la population en général lorsque l'ARLA utilise des données provenant d'enquêtes sur le panier de provisions ou des données des programmes de surveillance de la FDA ou du PDP de l'USDA. On considère que ces sources de données sont plus « représentatives » de l'exposition réelle des consommateurs aux résidus que les données provenant d'essais sur des cultures en champ où l'on emploie des taux d'application maximum, des DAAR minimum et d'autres conditions donnant lieu aux résidus réglementaires les plus élevés. Les enquêtes sur le panier de provisions, par exemple, sont conçues statistiquement et basées sur des portions individuelles au point de vente au consommateur. Par conséquent, ce type d'études reflète mieux les résidus auxquels les consommateurs sont réellement exposés. L'USDA prend de grandes précautions pour garantir que les denrées échantillonnées dans ses programmes sont représentatives de la vaste majorité des denrées consommées au pays. Les données de surveillance de l'USDA sont aussi conçues pour être statistiquement représentatives des denrées qui sont habituellement disponibles pendant l'année, sauf qu'elles représentent des échantillons composés de 5 livres (2,3 kg) (et non des portions individuelles) recueillis aux points de distribution, juste avant leur mise en marché. De plus, pour reconstituer les pratiques habituelles du consommateur, on lave, pèle, équeute ou dénoyaute les denrées, au besoin, avant de les analyser en laboratoire. Les données de surveillance de l'ACIA et de la FDA sont davantage axées vers l'exécution de la LMR et du seuil de tolérance que le sont les évaluations du risque faites par l'ARLA. La collecte se fait le plus près possible de la ferme et le programme n'est pas conçu pour produire des échantillons statistiquement représentatifs pour être utilisés dans les évaluations du risque. Compte tenu des méthodes d'échantillonnage et de collecte des données de surveillance de l'ACIA et de l'USDA, les mesures de résidus peuvent probablement surestimer l'exposition des consommateurs aux résidus. Néanmoins, elles sont considérées plus représentatives que les données d'essais sur des cultures en champ soumises à des fins de détermination de limites de tolérance.

Taille des données de base d'entrée

En plus d'être précises et représentatives, les séries de données doivent être assez grandes pour permettre la caractérisation de l'exposition générale de la population d'intérêt. Tel que mentionné précédemment, chaque participant aux enquêtes CSFII de l'USDA qu'utilise l'ARLA a fourni des renseignements concernant sa consommation pendant trois jours différents. La base de données de CSFII utilisée avec le logiciel DEEM[MD] représente collectivement les registres de consommation personnelle de milliers de personnes par jour. De plus, comme chaque personne mange habituellement différents types d'aliments pendant une journée, la base de données contient de très nombreux points de données pour la consommation de denrées particulières. Le tableau 2 résume certains renseignements des enquêtes de 1989 à 1996 pour plusieurs des 20 groupes de populations pour lesquels l'ARLA effectue des évaluations de l'exposition par voie alimentaire.

Tableau 2 Taille des bases de données des CSFII de 1989-1991 et 1994-1996

	Taille de la base de données de la CSFII de 1989-1991 (Total des trois jours)		Taille de la base de données de la CSFII de 1994-1996 et d'une enquête additionnelle touchant les enfants (deux jours)	
Groupe de population	**Nombre de participants**	**Nombre de prises d'aliments**	**Nombre de participants**	**Nombre de prises d'aliment**
Population générale	11 912	35 736	20 607	41 214
Nourrissons <1an	202	606	1 486	2 972
Enfants de 1 à 5 ans	1 067	3 201	6 487	12 974
Enfants de 6 à 11 ans	1 172	3 516	1 913	3 826
Femmes de 12 à 49 ans	3 459	10 377	3 021	6 042
Hommes de plus de 20 ans	3 381	10 143	4 751	9 502

NOTA : L'ARLA utilise présentement la série de données de la CSFII de 1996-1998 mais prévoit utiliser la base de données combinée de la CSFII de 1998-2000 et de l'enquête additionnelle touchant les enfants dès le deuxième trimestre de l'année 2002.

Malgré la grande portée générale de la base de données des CSFII de l'USDA, certains intervenants prétendent que les tailles d'échantillons de la population sondée par l'USDA ne sont pas assez grandes pour fournir des estimations supérieures fiables d'exposition ou de risque, et qu'il faudrait des critères précis concernant le nombre minimum d'échantillons nécessaires pour pouvoir dériver une estimation et l'utiliser pour établir une politique.

Cette discussion porte principalement sur le faible nombre de points de données aux extrêmes de la distribution de la consommation, et ce, pour toute denrée alimentaire. Autrement dit, très peu de personnes peuvent signaler avoir mangé un aliment contenant une denrée particulière. Certains intervenants affirment entre autres que pour de nombreuses denrées rarement consommées ou pour de petits sous-groupes de populations, on ne peut obtenir un nombre

suffisant de personnes pour calculer un centile supérieur de consommation. Ils disent que le centile supérieur d'exposition composé de consommateurs qui mangent des denrées rarement consommées est très incertain. Ils soulignent aussi que l'USDA a déterminé des critères relatifs à la taille minimale des échantillons de population pour estimer divers centiles de consommation d'aliments et ils suggèrent que l'USDA indique les estimations qui ne rencontrent pas ces critères. Ils sont d'avis que l'Agence ne devrait pas utiliser les points de données qui correspondent au centile que l'USDA aurait indiqué comme ne rencontrant pas les critères. Ils croient plutôt que l'ARLA devraient supprimer ces valeurs incertaines supérieures (ou les ajuster) avant d'utiliser la série de données dans des analyses probabilistes d'exposition.

L'ARLA reconnaît que la base de données de consommation de l'USDA comporte des limites pouvant affecter la fiabilité des estimations supérieures de consommation. Entre autres, dans le cas de nombreuses denrées rarement consommées et de petits sous-groupes de population, le nombre adéquat de personnes peut ne pas être disponible pour calculer un centile supérieur de consommation fiable[6]. Cependant, la capacité de définir un centile supérieur de consommation pour chaque denrée dans une évaluation d'exposition n'est pas nécessairement importante pour assurer que cette évaluation puisse définir les expositions supérieures. Comme nous l'expliquons plus bas, la question relative à la taille de la base de données d'entrée ne concerne pas le fait que les séries de données sont adéquates pour définir des centiles supérieurs de niveaux de résidus de pesticides dans un aliment en particulier ou de consommation d'un aliment précis. Il s'agit plutôt du fait que les bases de données ne sont pas suffisamment grandes pour caractériser adéquatement la distribution des expositions quotidiennes aux pesticides dans tous les aliments qu'une personne peut consommer n'importe quel jour de l'année. La distinction entre estimer les centiles supérieurs de l'exposition et les centiles supérieur de la consommation (ou des résidus) pour une denrée en particulier est très importante. Cela peut vouloir dire que la partie de la distribution de l'exposition qui est dérivée (ou qui inclut) une valeur supérieure quelconque de consommation de l'USDA (peut-être incertaine), ne contient pas nécessairement des valeurs d'exposition invalides. Bon nombre des estimations supérieures d'exposition peuvent ne pas contenir de valeurs supérieures de consommation de l'USDA et par conséquent ces certaines valeurs incertaines de consommation de l'USDA peuvent ne pas influencer du tout les estimations supérieures d'*exposition* produites par l'Agence.

Bien que cette inquiétude soit accrue lorsque les évaluations probabilistes de l'exposition faites par l'ARLA sont fondées sur une seule denrée et quelques points de données de résidus, il semble qu'une valeur ou que quelques valeurs très élevées de consommation ne sont pas les

---

[6] L'USDA et la FDA reconnaissent tous deux ce problème et ont mené une enquête additionnelle touchant les enfants lors de la CSFII de 1994-1996. La CSFII de 1994-1996 contient des données pour environ 5 700 enfants (jusqu'à 18 ans) et l'enquête additionnelle fournit des prises d'aliments pour environ 5 000 autres enfants (jusqu'à neuf ans), en fonction des besoins de l'Agence relativement à la taille des échantillons. La méthode d'échantillonnage est la même que celle utilisée pour la CSFII de 1994-1996 afin de pouvoir combiner les données des deux enquêtes. La taille de la série de données combinées (CSFII de 1994-1996 et enquête additionnelle sur les enfants) est indiquée dans la colonne de droite du tableau 2. De plus, l'USDA mentionne qu'il mènera la prochaine enquête de consommation d'aliments conjointement avec le CDC's National Center for Health Statistics (NCHS) et que l'on compte échantillonner un nombre accru de personnes.

principaux facteurs influençant la distribution de l'exposition et pouvant fausser de façon disproportionnée les résultats des estimations d'exposition produites à l'aide du logiciel DEEM[MD] (voir la section de ce document intitulée « Questions liées à la politique en matière de santé publique » pour un bref résumé de ces analyses). Plus l'analyse comprend de denrées moins il est probable que les valeurs supérieures d'exposition soient influencées par les valeurs supérieures de consommation de l'USDA.

En dernier lieu, comme nous l'avons mentionné précédemment au sujet de la précision et de la représentativité des bases de données d'entrée, l'ARLA fera une analyse de sensibilité de toutes les évaluations probabilistes d'exposition par l'alimentation. Le module CEC cernera les points de données critiques et l'Agence pourra décider de se fier ou non sur les estimations supérieures d'exposition pour prendre des décisions de gestion du risque.

Variabilité et incertitude potentielles des transpositions de recettes

Certains intervenants ont aussi exprimé des inquiétudes quant à la variabilité et l'incertitude potentielles des transpositions de recette utilisées pour convertir des aliments tel que consommés (p. ex., de la pizza) à des denrées agricoles de base (p. ex., de la farine de blé, de la pâte ou de la purée de tomates, du lait, du boeuf, etc.). En d'autres mots, dans le cadre des enquêtes CSFII de l'USDA, on demande aux gens de faire état de leur consommation d'aliments (tels que consommés) pour un jour quelconque, mais ces aliments doivent par la suite être convertis en denrées agricoles de base pour être en mesure d'incorporer à l'analyse les facteurs de transformation, le pairage pertinent et d'autres facteurs à considérer. Les renseignements relatifs à la transposition de la recette sont une composante intrinsèque du logiciel DEEM[MD] et certains se demandent s'il est possible que ces transpositions standards ne reflètent pas bien toute la gamme des recettes utilisées en pratique. Par exemple, si la recette standard pour 100 grammes de pizza contient 15 grammes de pâte de tomate et la pointe de pizza consommée en contenait 10 grammes, on surestimerait donc, dans ce cas, la consommation de pâte de tomate. Le problème est qu'il est impossible qu'une recette standard unique puisse être universellement utilisée et représenter toutes les variations possibles qui existent dans la « vraie vie ».

Présentement, les fichiers de transposition de recette qu'utilise le logiciel DEEM[MD] sont brevetés et donc non disponibles à des fins d'examen. L'USDA et l'ARLA ont cependant élaboré conjointement des transpositions de recettes dont la diffusion publique est prévue au début de l'année 2000 et qui seront ensuite incorporées au logiciel DEEM[MD]. Des experts en nutrition et alimentation de l'industrie et du gouvernement ont révisé ces transpositions.

Bien que l'ARLA reconnaisse qu'il est impossible qu'une seule recette standard reflète la variabilité des ingrédients choisis et des quantités utilisées dans les nombreuses cuisines et usines alimentaires des É.-U., elle ne s'attend pas à que cela constitue une source significative d'erreur pour les estimations d'exposition. Premièrement, dans de nombreux cas examinés à ce jour, c'est plutôt la denrée agricole fraîche (comme des pommes crues ou des tomates) qui influence le plus le risque; les denrées sous cette forme ne sont normalement pas sujettes aux erreurs de transposition (elles ne sont pas converties). Ce n'est que dans de rares cas où les pommes cuites en conserve (pour des tartes aux pommes) ou la purée de tomate (pour la sauce à pizza) peuvent

constituer un élément de risque. Deuxièmement, même si l'on tient compte de la variabilité qui existe dans la foule de recettes utilisées, il est peut probable que cette variabilité soit particulièrement significative ou introduise une erreur substantielle dans notre estimation d'exposition. Si, par exemple, la recette standard pour 100 grammes de pâte de pizza contient 70 grammes de farine, il est peu probable que la quantité « effectivement » utilisée diffère de plus de 20 à 30 % puisqu'il y a des limites définies à la façon de s'éloigner de la recette standard pour obtenir un produit identifiable et comestible. En dernier lieu, la variabilité dans les recettes peut mener à une surestimation ou à une sous-estimation des quantités consommées et de l'exposition; on ne s'attend pas, de par la nature non systématique de cette erreur (pour chacune des nombreuses transpositions), à ce que cela contribue aux erreurs majeures d'estimation d'exposition qui peuvent essentiellement survenir dans une direction ou l'autre.

Incidence des hypothèses implicites sur le choix du centile d'estimation d'exposition pour le SDS

Certains intervenants prétendent que l'utilisation d'hypothèses implicites prudentes par l'ARLA dans le traitement des données de résidus de pesticides, fait en sorte que l'estimation de l'exposition au 99,9^{e} centile est significativement plus élevée que le 99,9^{e} centile d'exposition actuel. Ils font plus précisément référence à l'utilisation de données provenant d'essais sur des cultures en champ avec un taux maximum d'application et un délai minimum d'attente avant la récolte pour l'évaluation des expositions, à la façon dont l'ARLA traite les valeurs non détectées et à l'utilisation des données au 95^{e} centile provenant d'études de surveillance. L'ARLA reconnaît que ces trois hypothèses peuvent mener à une surestimation de l'exposition par voie alimentaire, mais elle les utilisent seulement lors du palier 1 de triage des évaluations. La politique de l'ARLA est de se fier sur une estimation d'exposition obtenue lors de ce permier palier seulement lorsque cette estimation correspond à un risque acceptable. Comme les estimations de premier palier surévaluent l'exposition, l'ARLA, approfondit subséquemment ses évaluations subséquentes du risque et de l'exposition à l'aide de données plus réalistes. Ces estimations approfondies ne sont pas établies à l'aide des hypothèses implicites prudentes susceptibles de surestimer le risque. Pour obtenir plus de renseignements sur les paliers d'évaluation, consulter le document de l'EPA des É.-U. *Guidance for the Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs* (U.S. EPA, 1998a).

En ce qui concerne les données de résidus, l'ARLA préfère utiliser les données provenant des enquêtes sur le panier de provisions ou les données de surveillance du PDP de l'USDA, de l'ACIA ou de la FDA au lieu des données d'essais sur des cultures en champ pour effectuer ses évaluations d'exposition aux pesticides. Cependant ces données ne sont pas toujours appropriées ou disponibles. Lorsque les données d'exposition proviennent d'essais sur des cultures en champ, on peut les modifier ou les ajuster pour tenir compte de l'augmentation ou de la diminution des concentrations dans les denrées par suite des transformations commerciales, ou encore de la diminution des résidus par suite de la cuisson ou de la préparation des aliments à la maison (lavage, pelage, dénoyautage, etc). L'ARLA est aussi en mesure d'incorporer des renseignements (si disponibles) sur des taux d'application plus faibles et des délais d'attente avant récolte plus longs que ceux prescrits par l'étiquette (voir U.S. EPA, 1999c).

En ce qui touche le traitement des valeurs non détectées, l'ARLA a diffusé un document d'orientation sur le traitement de ce genre de données intitulé *Attribution des valeurs aux résidus de pesticides non détectés et non quantifiés dans les aliments*. L'Agence y décrit sa politique d'employer la valeur d'une demi pour la LD (au lieu de la LD complète ou de la LQ) pour les denrées traitées, dans les cas où la limite de détection est adéquatement documentée. Comme l'explique le document de principes, les données empiriques indiquent qu'il est raisonnable de supposer que les résidus non détectés (d'échantillons traités) aient une valeur équivalant à la demi de la LD. L'Agence effectuera aussi des analyses de sensibilité pour établir si les valeurs attribuées aux résidus non détectés influencent l'estimation du risque. Dans ce document, l'ARLA présente également une méthode pour traiter les séries de données de résidus dont la plupart des observations sont sous les niveaux décelables.

L'ARLA croit que cet approfondissement, dans le cadre du traitement des résidus non détectés, éliminera la plupart des biais perçus comme étant trop prudents dans les estimations d'exposition en ce qui concerne l'attribution de valeurs à ces résidus[7].

Quant à l'emploi du 95^{e} centile des valeurs de résidus provenant des données de surveillance, l'ARLA a récemment révisé cette politique. Avant la disponibilité des logiciels probabilistes, un titulaire d'homologation pouvait, pour les denrées mélangées comme le maïs, le soya, le blé, etc., utiliser soit la moyenne des concentrations des essais sur les cultures en champ (qui reflètent la prescription d'utilisation du taux d'application maximal) ajustée en fonction du pourcentage de la culture traitée soit la valeur du 95^{e} centile des données de surveillance de l'ACIA, de l'USDA et de la FDA pour l'évaluation du risque aigu. On utilisait une de ces deux données comme une *estimation de point* pour l'évaluation du risque aigu. L'ARLA a offert le choix d'utiliser le 95^{e} centile de données de surveillance en alternative à la moyenne des concentrations d'essais sur des cultures en champ croyant qu'il s'agirait d'une estimation plus réaliste (bien que prudente) des expositions réelles qui prendraient en compte les emplois effectifs du pesticide. Avec le logiciel probabiliste, l'ARLA n'a plus besoin de se fier uniquement à des estimations de points de valeurs de résidus dans ses évaluations du risque alimentaire aigu et elle a conséquemment révisé sa politique. L'ARLA n'utilise plus le 95^{e} centile de l'estimation de point provenant des données de denrées mélangées mais plutôt l'étendue entière des données de surveillance et, conséquemment, elle incorpore la distribution complète à son évaluation d'exposition, en utilisant toutes les données de surveillance disponibles. Par conséquent, l'inquiétude à l'égard de la dépendance aux données supérieures (95^{e} centile) pour les denrées mélangées lors des évaluations de risque n'est plus justifiée. L'ARLA utilise la série complète des données de surveillance et incorpore donc complètement les données de concentrations les plus approfondies disponibles.

---

[7] Le document de principes *Attribution de valeurs aux résidus non détectés ou non quantifiés dans les aliments* devrait être diffusé en même temps que ce document sur les centiles.

Questions liées à la politique en matière de santé publique

L'Agence établit des LMR pour un pesticide seulement lorsqu'elle détermine avec une certitude raisonnable qu'aucun tort ne résultera de l'exposition à ces résidus par voie alimentaire et par d'autres voies occasionnelles. Pour décider si un pesticide homologué pour usage alimentaire rencontre la norme de sécurité, l'ARLA utilisera les renseignements scientifiques fiables disponibles pour caractériser la toxicité et les expositions à ce pesticide particulier. En résumé, le but de l'ARLA est de réglementer l'emploi des pesticides de façon à ce que tous soient raisonnablement certains que l'exposition aux pesticides ne leur cause aucun tort, qu'elle soit d'origine alimentaire, de source occasionnelle ou de source professionnelle.

Pour gérer le risque, l'ARLA doit décider d'un niveau de résidus de pesticides dans les aliments qui corresponde à la norme de sécurité. La norme relative à la certitude raisonnable de ne pas causer de tort vient éclairer la décision globale de gestion du risque et les composantes de cette décision. L'ARLA a décidé d'exprimer sa décision en matière de gestion du risque alimentaire aigu sous forme scientifique quantitative, comme le SDS. Par là, l'Agence veut dire qu'il n'y a généralement pas de raison de chercher à atténuer les risques lorsque les expositions se situent sous ce SDS. Toutefois, si les expositions sont supérieures à ce seuil, on doit au moins les examiner attentivement pour établir si elles excèdent la norme législative.

Un SDS pour les risques alimentaires aigus, lorsqu'il est fondé sur des estimations probabilistes, comporte deux éléments :

1) un centile (ou une proportion) de population à utiliser pour estimer l'exposition à un résidu de pesticides;

2) un point de repère pour juger du niveau sécuritaire de l'exposition.

Compte tenu des différences dans les diverses données d'entrée servant aux évaluations d'exposition, l'ARLA modifie le centile de population utilisé pour les estimations d'exposition afin de s'assurer que, dans le souci de protéger la population générale et les sous-populations importantes (c'est-à-dire pour ne pas sous-estimer l'exposition de ces groupes), elle ne les surprotège pas excessivement (c'est-à-dire en surestimant excessivement l'exposition). Pour les estimations d'exposition ayant recours à des hypothèses déterministes supérieures, les estimateurs utiliseront normalement le 95^{e} centile d'exposition comme exposition supérieure raisonnable, tandis que pour les évaluations probabilistes utilisant des données d'entrée plus réalistes, ils choisiront généralement le 99,9^{e} centile d'exposition. La dose aiguë de référence servira de point de repère pour juger de la sécurité. Le reste de cette section présente la justification du choix de l'ARLA du 99,9^{e} centile et traite des questions soulevées à cet égard.

En adoptant cette politique, l'ARLA admet qu'il faut tenir compte d'un nombre de facteurs pour choisir le centile de population servant à formuler un SDS. Elle a considéré divers facteurs pour formuler sa politique et elle recommande de tenir compte de ces facteurs lors du choix du centile de population pour l'évaluation du risque individuel. Le premier point à considérer est la taille de la population exposée et la proportion de cette population qui peut recevoir des doses

quotidiennes au-dessus de la dose aiguë de référence, le point de repère de sécurité. Le deuxième point à considérer est le niveau de confiance de l'ARLA dans les estimations d'exposition et le degré possible de surestimation (ou sous-estimation) compte tenu du fait que ces estimations sont fondées sur des hypothèses prudentes ou dépendent de données atypiques ou irréalistes. Un troisième point à considérer est le degré possible de dépassement de la dose aiguë de référence par les estimations d'expositions individuelles, dans la limite compréhensible. Le dernier point à considérer est le degré de protection de la santé publique dont on a tenu compte pour établir la dose aiguë de référence.

Puisqu'il faut évaluer ces divers facteurs afin de choisir un centile de population en vue de calculer le SDS, l'ARLA présente ses points de vues concernant les centiles comme des orientations non officielles plutôt que des mesures exécutoires. Il est rare que des questions complexes concernant l'évaluation et la gestion du risque, telles que celles présentées dans ce document, puissent être résumées sous forme de règles sensées à suivre. Le scientifique et le gestionnaire de risque doivent plutôt faire preuve de souplesse pour considérer les divers facteurs en jeu et les résultats. Ce document de principes vise à centrer l'analyse sur les facteurs qui semblent les plus critiques, sans exclure la considération d'autres facteurs qui pourraient s'avérer pertinents. En tant que politique d'orientation, ce document de principes ne dresse pas de lignes claires — et de fait, légalement, il ne peut pas le faire — et il n'écarte pas la possibilité de reconsidérer les principes de base. L'ARLA pourrait envisager l'option de s'éloigner de cette orientation. En outre, les intervenants sont libres de remettre en question l'application particulière de la politique ou les fondements mêmes de ces principes directeurs.

Lors de la détermination initiale du SDS, l'ARLA a tenu compte d'un certain nombre de questions et de pratiques antérieures, y compris du document de l'EPA des É.-U. *Guidelines for Exposure Assessment* (U.S. EPA,1992b). Ces lignes directrices constituent un vaste cadre de travail pour les évaluations d'exposition de l'Agence car elles décrivent les concepts généraux de l'évaluation de l'exposition et fournissent des orientations pour planifier et mener ces évaluations, y compris la caractérisation de l'incertitude. Plus précisément, à propos de l'utilisation des valeurs élevées de centile, l'EPA des É.-U. déclare dans ce document :

> Bien que l'EPA n'ait pas établi de politique précise à cet égard, les estimateurs d'exposition devraient faire preuve de circonspection quand ils utilisent des distributions simulées. On peut s'attendre à ce que le centile seuil au-dessus duquel une simulation devrait être considérée une *estimation délimitante* varie selon la taille de la population. Comme les estimations délimitantes sont déterminées dans le but d'élaborer des énoncés sur des exposés, des doses et des risques « non supérieurs à... », il est prudent que ce centile-seuil délimite les expositions prévues pour la population sous évaluation. Par exemple, pour une population de 100 personnes, il peut être prudent de considérer comme délimitantes les estimations d'exposition au-dessus du niveau de 1 dans 500 *[sic]* ou de 1 dans 1000 (c'est-à-dire, au-dessus du 99,5^{e} ou 99,9^{e} centile respectivement). Compte tenu de certaines incertitudes dans les distributions simulées, les estimateurs doivent faire attention s'ils utilisent des estimations au-dessus du 99,9^{e} centile comme estimations *supérieures*, indépendemment de la

taille de la population. L'Agence ou les bureaux de programmes particuliers peuvent émettre des lignes directrices plus précises pour établir la valeur exacte du seuil d'utilisation d'estimations délimitantes et d'estimations supérieures dans des simulations.

En tenant compte des lignes directrices de l'EPA des É.-U. et en donnant une importance significative à la taille de la population exposée, l'ARLA emploie un SDS, soit le 99,9^{e} centile de l'estimation d'exposition aiguë journalière (par les aliments seulement) à l'aide de techniques d'estimation probabiliste de l'exposition. Les expositions calculées pour les résidus dans tous les aliments et pour toutes les populations devraient être égales ou inférieures à la dose aiguë de référence. En vertu de cette politique, lorsque le 99,9^{e} centile d'estimation de l'exposition est égal ou inférieur à la dose aiguë de référence, l'estimation d'exposition de la grande majorité des gens ne devrait pas excéder les niveaux sécuritaires. Seules les personnes dont l'exposition est estimée à l'extrémité supérieure de la distribution de l'exposition peuvent théoriquement recevoir des quantités de pesticide dans leur aliments pouvant s'approcher du niveau où l'on pourrait se préoccuper.

Selon l'examen de l'ARLA des estimations Monte Carlo d'exposition aiguë journalière par voie alimentaire, il semble que les personnes sujettes à des expositions significativement inférieures (c'est-à-dire à des centiles inférieurs d'exposition estimée) consomment des niveaux de pesticide dans leurs aliments qui sont potentiellement de plusieurs ordres de grandeur sous la dose aiguë de référence.

On pourra alléguer que la politique de l'ARLA n'est pas suffisamment protectrice, même à 99,9^{e} centile d'exposition. Puisque le groupe consommant des aliments contenant des résidus de pesticides est très prêt, si non égal, à l'entière population du pays (maintenant d'environ 30 millions de personnes), certains croient que si le 99,9^{e} centile d'exposition est égal à la dose aiguë de référence, un grand nombre de personnes, y compris de nombreux enfants, pourraient être exposés à des niveaux qui excèdent la dose aiguë de référence à chaque jour. Par conséquent, on pourra dire qu'il faut des protections supplémentaires dans l'évaluation du risque ou le processus de gestion du risque.

Bien que l'ARLA reconnaît que, selon ce document de principes, un grand nombre de personnes, y compris des nourrissons et des enfants, pourraient être théoriquement exposées à des niveaux potentiellement plus élevés que la dose aiguë de référence, elle croit, pour plusieurs raisons, que de permettre ce niveau d'estimation d'exposition ne causera pas de problèmes pour la santé publique. Premièrement, l'ARLA croit qu'il est peu probable que l'exposition réelle soit plus grande que celle estimée et, dans la plupart des cas, elle est probablement plus basse que les estimations, s'il l'on se fie aux données présentement disponibles. Tel que discuté dans ce document et d'autres, l'ARLA utilise une démarche par paliers et se sert des meilleures données disponibles pour élaborer les estimations d'exposition aux résidus de pesticides dans les aliments. Elle emploie des techniques de Monte Carlo dans son palier le plus approfondi – celui conçu pour fournir les estimations d'exposition les plus réalistes. Néanmoins, à l'heure actuelle, compte tenu des limites des données, même les estimations les plus approfondies d'exposition peuvent encore inclure des valeurs de résidus qui sont plus élevées que ce que les gens

consomment réellement pour une ou plusieurs denrées. Pour certaines combinaisons pesticide-denrée, par exemple, l'ARLA peut ne pas avoir de données de surveillance comme celles du PDP de l'USDA. Dans de tels cas, par conséquent, l'estimation d'exposition au 99,9^{e} centile (ou à tout autre centile) peut surestimer l'exposition potentielle, et une certaine portion du 0,1 % de cette population très exposée serait, en réalité, exposée à des niveaux inférieurs à la dose aiguë de référence. Néanmoins, l'ARLA ne croit pas que cela surévalue de façon significative l'exposition et, de toute façon, l'analyse de sensibilité du module de CEC établira l'incidence des valeurs élevées de résidus sur les estimations supérieures d'exposition, pour des denrées particulières. Dans les cas où les limites de données donnent lieu à une estimation d'exposition très prudente, il peut être nécessaire d'obtenir de meilleures données pour la denrée en question.

Par conséquent, tout comme l'ARLA ne prétend pas que 5 % de la population est laissé sans protection lorsqu'elle choisit le 95^{e} centile pour des évaluations non-probabilistes d'exposition, elle ne prétend pas que seulement 99,9 % de la population a le droit à la protection, lorsqu'elle choisit le 99,9^{e} centile pour des évaluations probabilistes d'exposition. L'ARLA estime plutôt que, lors des évaluations probabilistes, le choix du 99,9^{e} centile produit généralement une exposition supérieure raisonnable, de telle sorte que si cette exposition n'excède pas le niveau sécuritaire l'Agence peut conclure qu'il y a certitude raisonnable de ne pas causer de tort à la population générale et à tous les groupes importants de population.

Deuxièmement, des expositions à un niveau supérieur à la dose aiguë de référence constitueraient un problème de santé publique seulement dans le cas où elles pourraient causer du tort. Bien sur, il serait difficile de justifier que des personnes reçoivent de telles doses d'un pesticide si l'ARLA s'attendait à ce que ces doses causent du tort. L'ARLA, de par la forme générale de la courbe de distribution des expositions alimentaires, prévoit que la grande majorité des gens pour dont on a estimé une exposition à des niveaux de résidus supérieurs à la dose aiguë de référence seraient, en fait, exposés à des niveaux seulement très légèrement supérieurs à la dose aiguë de référence. L'ARLA croit que les méthodes d'estimation du risque intègrent des éléments suffisamment prudents en matière de protection de la santé et que la démarche globale fournit une protection suffisante à ce faible pourcentage de gens (ceux au-dessus du 99,9^{e} centile) pouvant être exposé à des niveaux légèrement supérieurs à la dose aiguë de référence.

L'ARLA établit la dose aiguë de référence bien au-dessous (habituellement 100 à 1000 fois plus bas) que la dose sans effet nocif observé (DSENO) provenant des études les plus pertinentes sur la toxicité animale en laboratoire. Compte tenu des hypothèses prudentes de modélisation, il est possible qu'aucune personne soit exposée aux niveaux prédits par le modèle. C'est pour cette raison que l'ARLA a inclus l'analyse de sensibilité, l'analyse de contribution des denrées et les autres techniques pour examiner de façon éclairée les résultats de l'analyse avant de prendre des décisions réglementaires.

Troisièmement, compte tenu de la taille de la population exposée, la fréquence de dépassement (au 99,9^{e} centile) est très faible pour une personne typique. Par exemple, au 99,9^{e} centile, le délai moyen entre des dépassements serait de deux à trois ans. Selon le régime alimentaire de la personne, ce dépassement peut avoir lieu plus ou moins fréquemment. Dans l'ensemble, ces renseignements donnent à l'ARLA la confiance que sa démarche permet de protéger

adéquatement les gens des risques associés aux expositions journalières individuelles aux pesticides, dans leur régime alimentaire.

Certains intervenants pourront percevoir la politique de l'ARLA comme étant trop protectrice puisque la méthode utilisée surestime de façon significative l'exposition réelle dans la mesure où les bases de données contiennent des données aberrantes ou non représentatives (et beaucoup trop élevées pour être réelles) provenant de données de résidus lors d'essais sur des cultures en champ. On s'inquiétera également du fait que les estimations d'exposition surévaluent l'exposition lorsque la méthode choisie se sert d'hypothèse irréalistes et prudentes. La section intitulée « Questions afférentes à la méthode et aux bases de données utilisées dans les évaluations du risque alimentaire aigu » de ce document traite de ces préoccupations et, comme nous l'avons mentionné, l'ARLA s'efforce d'utiliser seulement des données fiables et réalistes. Grâce aux mesures pointues de contrôle de la qualité prises par l'ACIA, l'USDA et la FDA dans la production de données de surveillance de résidus et de consommation d'aliments, l'ARLA considère habituellement les séries de données compilées par ces organismes comme fiables et réalistes.

L'ARLA effectue son propre examen des données de résidus provenant d'essais sur des cultures en champ et les ajustent pour qu'elles reflètent mieux les résidus effectivement présents sur les denrées alimentaires. Tel que mentionné à la section intitulée « Incidence des hypothèses implicites sur le choix d'estimation d'exposition pour le SDS » 6, l'ARLA estime ne pas utiliser d'hypothèses prudentes à l'excès. En résumé, l'ARLA ne croit pas que les bases de données employées et les façons dont elles sont utilisées pour élaborer les estimations probabilistes d'exposition, vont donner lieu à d'importantes surestimations au 99,9^{e} centile.

On a également souligné le fait que les bases de données disponibles pour les estimations probabilistes d'exposition donnent des estimations au 99,9^{e} centile dont l'incertitude est inacceptable et, compte tenu de cette incertitude, l'ARLA devrait plutôt utiliser un centile inférieur d'exposition (p. ex., le 99,5^{e}, le 99^{e} ou le 95^{e} centile) pour exprimer son SDS. L'ARLA s'entend sur le fait que les estimations au 99,9^{e} centile d'exposition contiennent un certain degré d'incertitude à cause de l'utilisation des données supérieures de consommation et de résidus. Mais l'Agence ne sait pas si les évaluations probabilistes sous-estiment ou surestiment l'exposition réelle au 99,9^{e} centile. Elle ne s'attend pas non plus à ce qu'une seule valeur élevée de résidus ou de consommation influence les estimations supérieures d'exposition. Afin d'évaluer l'incidence possible de ces valeurs élevées, l'ARLA effectuera des analyses de sensibilité, au SDS, pour établir quelles sont les données qui constituent la plus grande partie de l'estimation d'exposition.

Consciente du nombre de questions entourant les décisions scientifiques et réglementaires sous-jacentes à la politique, l'ARLA a effectué d'autres analyses de la méthode afin que son personnel et le grand public puissent mieux comprendre les éléments les plus critiques de cette méthode. La plupart des préoccupations scientifiques concernaient la façon dont cette méthode relativement nouvelle allait évaluer l'exposition aiguë par voie alimentaire et les aspects de la méthode qui avaient la plus grande incidence sur les résultats. En fait, il existe très peu de précédents où l'on se fie sur des techniques de modélisation probabilistes de l'exposition pour prendre des décisions

réglementaires. L'ARLA a mené ces analyses pour évaluer une foule d'attributs statistiques des distributions générées à l'aide de la technique de Monte Carlo. Elle les a conçues en vue d'obtenir une meilleure compréhension des éléments les plus importants de la méthode, dont plusieurs concernaient la question des personnes ayant une consommation extrême et l'effet de cette dernière sur les valeurs supérieures des distributions. Voici brièvement ce que l'ARLA a conclu des résultats de ces analyses :

1) Même pour une série de données assez grande, comme celle prévue pour un pesticide à usage agricole fréquent dans tout le pays, il faut environ 1 000 itérations du logiciel DEEM[MD] pour produire des estimations d'exposition assez stables au 99,9[e] centile (variant généralement entre 1 et 3 %);

2) Avec un nombre adéquat d'itérations, les estimations d'exposition produites avec le logiciel DEEM[MD] peuvent être reproduites de façon acceptable (c'est-à-dire que toute exécution choisie aléatoirement est peu probable de différer de plus de 2 % de la « valeur réelle », où la « valeur réelle » représente l'estimation d'exposition produite par le logiciel DEEM[MD] si on effectuait un nombre infini d'itérations);

3) Les cas de consommations extrêmes ne sont pas prépondérants dans les enquêtes CSFII de l'USDA et il est peu probable qu'ils aient une influence significative sur l'estimation d'exposition au 99,9[e] centile (c'est-à-dire avoir une influence majeure sur le risque). L'ARLA utilisera, de toute façon, les capacités du logiciel DEEM[MD] pour cerner tout cas extrême de consommation possible et établir les caractéristiques complètes de toute estimation d'exposition qui semble être influencée par une consommation élevée ou inhabituelle.

Si l'ARLA adoptait une politique qui dépend d'un centile d'exposition inférieur au 99,9[e] centile, elle devrait justifier sa décision en termes de santé publique comme étant conforme à la norme réglementaire pour prouver qu'il n'y a pas de danger pour la santé humaine. Comme mentionné précédemment lors de la discussion visant à établir si le choix du 99,9[e] centile d'exposition était suffisamment prudent, le choix d'un centile moindre que 100 % suppose que, dans la mesure où les estimations sous-évaluent ou correspondent à l'exposition réelle et concrète des gens, une certaine portion de la population exposée pourrait recevoir une quantité de pesticides excédant la dose aiguë de référence. Si l'on considère le choix de centiles plus bas que 99,9, la population potentiellement exposée à des niveaux plus élevés que la dose aiguë de référence augmente. En outre, si l'on choisissait un centile inférieur, une plus grande proportion de la population serait exposée plus fréquemment à une prise quotidienne de résidus de pesticides excédant la dose aiguë de référence et avec une plus grande marge.

Par exemple, au 99[e] centile d'exposition, les personnes seraient sujettes en moyenne à un dépassement environ une fois tous les deux ou trois mois. De plus, la population exposée dont les niveaux peuvent potentiellement dépasser la dose aiguë de référence aux 99[e] et 95[e] centiles serait respectivement 10 et 50 fois plus grande qu'au 99,9[e] centile.

L'ARLA est d'avis que les analyses ci-dessus soulèvent des inquiétudes au sujet de l'utilisation automatique d'un centile inférieur à 99,9. Si, à cause des incertitudes associées à l'utilisation du 99,9^{e} centile, l'ARLA décidait d'utiliser un centile inférieur d'exposition comme SDS, il y aurait quand même des incertitudes rattachées à l'évaluation du risque aigu des résidus de pesticides dans les aliments. À des centiles inférieurs, l'incidence prévue des dépassements est assez élevée et il existe une possibilité substantielle qu'un nombre significatif de personnes puissent recevoir des doses qui sont considérablement plus élevées que la dose aiguë de référence.

Cependant, l'ARLA n'aurait pas beaucoup de certitude quant au nombre de personnes dont l'exposition est supérieure à la dose aiguë de référence ou, ce qui est encore plus important, à quel point ces expositions peuvent s'approcher de la dose aiguë de référence ou de la DSENO. Par conséquent, si l'ARLA choisissait un centile inférieur à 99,9 comme SDS, elle devrait aussi vérifier si d'autres éléments sont nécessaires (p. ex., l'utilisation d'un facteur d'incertitude ou une marge de sécurité additionnels) pour veiller à ce que la norme de sécurité soit respectée.

Malgré cela, le choix du 99,9^{e} centile d'exposition pour calculer le « seuil de sécurité réglementaire » ne doit pas être considéré comme une règle claire et immuable de laquelle on ne peut déroger, indépendamment de la nature des données auxiliaires et des renseignements disponibles. L'ARLA a la discrétion de choisir un centile différent à des fins réglementaires si les conditions ou la situation le justifient.

Le gestionnaire du risque doit avoir en main une évaluation du risque qui caractérise pleinement la nature de l'analyse afin de pouvoir choisir un seuil réglementaire approprié. On doit considérer un certain nombre de critères, notamment le degré perçu de prudence de l'estimation d'exposition en tenant compte tout particulièrement du type d'éléments influençant le risque, la fiabilité et les caractéristiques des données d'entrée, la taille des populations affectées, les résultats de l'analyse de sensibilité, etc. De cette façon, le gestionnaire du risque peut évaluer la validité de l'estimation au 99,9e centile et s'il est pertinent ou non de dévier (plus haut ou plus bas) du 99,9e centile.

De façon plus précise, la caractérisation complète et adéquate des estimations du risque peut inclure l'examen des questions suivantes (en ordre approximatif d'importance relative) :

1) Une valeur « supérieure » de consommation a-t-elle un effet significatif sur l'évaluation du risque? (Dans de nombreux cas, les valeurs supérieures de consommation n'ont pas une influence importante (contribution significative) sur l'évaluation du risque et, par conséquent, peuvent ne pas être la cause principale des estimations d'exposition supérieures aux extrémités des distributions.);

2) Jusqu'à quel point les valeurs supérieures de la courbe de distribution de la consommation sont-elles extrêmes? (C'est-à-dire, la valeur de consommation au 95^{e} centile est-elle plus de quatre fois la consommation moyenne? La valeur au 99^{e} centile est-elle plus de six fois la consommation moyenne?);

3) Compte tenu de la distribution des valeurs de consommation signalées dans les centiles inférieurs, quel est l'écart entre la valeur de consommation supérieure attendue et la valeur supérieure obtenue? (C'est-à-dire, si l'on peut établir de façon raisonnable une distribution pour les valeurs de consommation signalées dans les centiles inférieurs (p. ex., du 70^{e} au 95^{e} centile), quelle serait la valeur d'une donnée aberrante extrême dans un graphique Q-Q (quantile à quantile) ou un autre graphique statistique pertinent.);

4) Quelle est la taille de la sous-population affectée et quelle est la probabilité que les estimations d'exposition pour cette sous-population soient influencées par des données aberrantes? (Il est plus probable qu'une valeur élevée ait une influence sur les estimations supérieures d'exposition dans une petite sous-population que dans une grande.);

5) Du point de vue de l'alimentation, quel est la probabilité qu'une valeur supérieure corresponde à un cas de consommation valide? (C'est-à-dire, bien que ces cas puissent tous deux être extrêmes sur le plan probabiliste, la consommation de trois fruits du ginkgo dans une journée peut être considérée plus raisonnable que la consommation de dix pommes.);

6) Quelle est la nature des données d'entrée - pour l'évaluation générale et surtout pour l'évaluation des facteurs d'influence du risque. (En vérifiant, par exemple, si les données de résidus proviennent d'essais sur des cultures en champ, de données du PDP ou de données d'enquête sur le panier de provisions; si l'on a utilisé des facteurs de transformation implicites ou des facteurs réels; jusqu'à quel degré les valeurs de portion individuelle sont-elles mesurées ou proviennent-elles de la « décomposition »[8]; la nature des données et le pourcentage traité de la culture, etc.);

7) Comment se comparent les estimations d'exposition et de consommation si l'on utilise des données provenant d'enquêtes de consommation d'années différentes. (Si des séries de données d'enquête CSFII produisent des estimations d'exposition semblables qui contiennent des extrêmes de consommation semblables, il est plus probable que ces consommations supérieures signalées soient des vraies valeurs ou au moins qu'elles n'affectent pas l'évaluation de l'exposition de façon significative.).

En résumé, l'ARLA croit que l'estimateur du risque doit bien caractériser la nature de l'évaluation (y compris les biais et les incertitudes) et effectuer une analyse de sensibilité s'il y a

---

[8] La « décomposition » est une procédure de déconvolution mathématique utilisée par l'ARLA pour produire des estimations des niveaux de résidus de pesticides dans des unités de denrées d'après la distribution des résidus mesurés dans des échantillons composés, où les résidus mesurés dans les échantillons composés représentent la moyenne des résidus dans un groupe constitué généralement de 10 unités ou plus.

lieu, de façon à pouvoir évaluer adéquatement la vraisemblance des centiles supérieurs des estimations (y compris le 99,9^{e} centile). Toute évaluation du risque faite par l'ARLA devrait caractériser l'effet des points supérieurs (de consommation) sur les centiles réglementaires pouvant avoir un intérêt réglementaire. Dans la même veine, il importe pour le gestionnaire du risque de tenir compte de toute la série de données et de tous les renseignements disponibles dans sa décision d'opter pour le 99,9^{e} centile comme démarcation appropriée en ce qui touche la réglementation. Toute décision de gestion du risque doit particulièrement tenir compte de l'effet des valeurs supérieures (de consommation ou de résidus) ou de tout autre facteur et, s'il y a lieu, faire preuve de souplesse en ce qui concerne le seuil réglementaire choisi. Néanmoins, en se fondant sur plusieurs douzaines d'évaluations du risque et d'analyses de sensibilité effectuées à ce jour à l'aide des techniques probabilistes, l'ARLA ne s'attend pas à ce que cet examen justifie le choix d'un autre centile que 99,9^{e}, dans la grande majorité des cas.

Liste des abréviations

AAC	Agriculture et Agroalimentaire Canada
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AQ	assurance de la qualité
CEC	critical exposure contribution
CQ	contrôle de la qualité
CSFII	Continuing Survey of Food Intake by Individuals
DAAR	délais d'attente avant la récolte
DEEM[MD]	modèle informatique d'évaluation de l'exposition par la voie alimentaire
DJP	dose journalière probable
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
ERA	évaluation du risque alimentaire
FDA	*Food and Drug Administration* (États-Unis)
GTT	Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides
LAD	*Loi sur les aliments et drogues*
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
NCHS	National Center for Health Statistics
ND	valeurs ou résidus non détectés
PDP	Programme de données de pesticides (É.-U.)
SAP	Scientific Advisory Panel (É.-U.)
SC	Santé Canada
SDS	seuil de sécurité
USDA	United States Department of Agriculture

Références

U.S. EPA. *Guidance on Risk Characterization for Risk Managers and Risk Assessors*, Mémorandum de H. Habicht aux administrateurs adjoints, le 26 février 1992(a).

U.S. EPA. *Final Guidelines for Exposure Assessment*, Avis du *Federal Register* 57 FR 22888, le 29 mai 1992(b).

U.S. EPA. Office of Research and Development, « Guiding Principles for Monte Carlo Analysis » dans *Appendix A: Policy for Use of Probabilistic Analysis in Risk Assessment at the U.S. Environmental Protection Agency*, EPA/630/R-97/001.36, mars 1997(a).

U.S. EPA. *Proposed Policy for Use of Monte Carlo Analysis in Agency Risk Assessments*, Mémorandum de W. Wood à D. Patton, le 29 janvier 1997(b).

U.S. EPA. *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*, Avis provisoire du *Federal Register* 63 FR 59780, le 4 novembre 1998(a).

U.S. EPA. *Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments*, Avis provisoire du *Federal Register* 63 FR 67063-67066. Le 4 novembre 1998 (b).

U.S. EPA. *A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments*, Avis provisoire du *Federal Register*. 63 FR 67063-67066, le 4 décembre 1998(c).

U.S. EPA. *Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern*, Avis provisoire du *Federal Register* 57 FR 16962, le 7 avril 1999(a).

U.S. EPA. *Guidance of the Conduct of Bridging Studies for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment*, (daté du 29 juillet 1999) et *Guidance for the Conduct of Residue Decline Studies for Use in Probabilistic Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment* (daté du 29 juillet 1999). Avis provisoire du *Federal Register*. 64 FR 42372, le 4 août 1999(b).

U.S. EPA. *Data for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Dietary Risk Assessment for Organophosphate Pesticides* (daté du 26 mars 1999). Avis provisoire du *Federal Register* 64 FR 16967, le 7 avril 1999(c).